

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Martin Reincke

Untersuchung der Knochendichte und Muskelfläche mittels pQCT am distalen Radius bei geriatrischen Patienten

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Michaela Henkel
aus
Kempten (Allgäu)

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Michael Drey

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Wolfgang Kunz
Prof. Dr. Albert Standl

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 06.05.2021

- *meinen Eltern* -

Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden publiziert:

Drey M., Henkel M., Petermeise S., Weiß S., Ferrari U., Rottenkolber M., Schmidmaier R.
Assessment of bone and muscle measurements by peripheral Quantitative Computed Tomography in geriatric patients.
Journal of Clinical Densitometry, Oct 2018

Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden auf folgenden Kongressen vorgestellt:

- Gerontologie und Geriatrie Kongress 2018
Die Osteosarkopeniemessung mittels peripherer quantitativer Computertomographie am distalen Radius ist mit osteoporotischen Frakturen bei geriatrischen Patienten assoziiert.
M. Henkel, M. Drey, S. Petermeise, S. Weiß, U. Ferrari, M. Rottenkolber, R. Schmidmaier
- Osteologie Kongress 2018
Die Osteosarkopeniemessung mittels peripherer quantitativer Computertomographie (pQCT) am distalen Radius ist mit osteoporotischen Frakturen bei geriatrischen Patienten, nicht aber mit der DXA-Messung assoziiert.
Michael Drey, Michaela Henkel, Stefanie Weiß, Sophie Petermeise, Uta Ferrari, Marietta Rottenkolber, Ralf Schmidmaier
- 61. Deutscher Kongress für Endokrinologie 2018
The diagnostic significance of pQCT and DXA in geriatric patients.
Ralf Schmidmaier, Michaela Henkel, Sophie Petermeise, Stefanie Weiß, Uta Ferrari, Marietta Rottenkolber, Michael Drey
- ICFSR 2018 International Conference on Frailty and Sarcopenia Research
The diagnostic significance of pQCT and DXA in geriatric patients.
Michael Drey, Michaela Henkel, Sophie Petermeise, Uta Ferrari, Marietta Rottenkolber, Ralf Schmidmaier

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	III
Anhangsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
1 Einleitung	1
1.1 Definition der Osteoporose.....	1
1.2 Klinik der Osteoporose.....	2
1.3 Risikofaktoren osteoporotischer Frakturen	3
1.3.1 Allgemeine Risikofaktoren.....	3
1.3.2 Risikofaktor sekundäre Osteoporose	5
1.3.3 Risikofaktor Knochendichte.....	5
1.4 Diagnostik der Osteoporose.....	6
1.4.1 Basisdiagnostik.....	6
1.4.2 Indikation zur Diagnostik	7
1.5 Therapie der Osteoporose	8
1.5.1 Basistherapie zur Frakturprophylaxe.....	8
1.5.2 Die spezifische Therapie	8
1.6 Sarkopenie, eine Erkrankung im fortgeschrittenen Alter	9
1.6.1 Pathogenese im Alter und Diagnosestellung	9
1.6.2 Zusammenspiel zwischen Knochen und Muskeln	11
1.6.3 Frakturrisiken sarkopener Patienten.....	13
1.7 Einschränkung und Limitation der DXA.....	14
1.7.1 Eingeschränkte Auswertbarkeit an der LWS	14
1.7.2 Fehlerquellen bei Messung an der Hüfte.....	16
1.7.3 Allgemeine Fehler und Limitationen der DXA.....	16
1.8 Alternative pQCT.....	17
2 Fragestellung und Zielsetzung	20
3 Material und Methoden	21
3.1 Die Stichprobe	21
3.2 Untersuchung der Patienten und Erfassung weiterer Daten.....	21
3.2.1 Allgemeine Methodik.....	21
3.2.2 Knochendichtemessung mit pQCT	22
3.2.3 Auswertung der DXA Knochendichte und Evaluation der Frakturen	24
Statistische Auswertung.....	25

4	Ergebnisse.....	27
4.1	Demographische Daten.....	27
4.2	Frakturdiskrimination	30
4.2.1	Berücksichtigung verschiedener Variablen.....	31
4.2.2	Aufteilung nach verschiedenen Major Fractures	32
4.2.3	Aufteilung nach Altersgruppen	34
5	Diskussion.....	37
5.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	37
5.2	Diskussion von Studiendesign und Methodik	37
5.2.1	Studiendesign	37
5.2.2	Die pQCT zur zuverlässigen Messung der Knochendichte	40
5.2.3	pQCT und Muskelfläche.....	41
5.2.4	Auswertung der DXA.....	42
5.2.5	Weiteres Assessment und Auswahl der Einflussfaktoren.....	43
5.3	Diskussion der Ergebnisse.....	44
5.3.1	Allgemeine Frakturdiskrimination durch Knochendichte	44
5.3.2	Assoziation mit verschiedenen Frakturen	47
5.3.3	Muskelfläche zur Frakturdiskrimination.....	49
5.3.4	Frakturassoziationen in den verschiedenen Altersgruppen	50
5.4	Schlussfolgerung.....	52
6	Zusammenfassung.....	54
7	Anhang	56
8	Literaturverzeichnis	63

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schaubild über die Interaktion zwischen dem Osteokin Osteocalcin und Knochen bzw. Muskel	11
Abbildung 2: Schaubild über die Auswirkungen von Vitamin D3 auf Muskel- und Knochen-Stoffwechsel.....	12
Abbildung 3: Skizze der Wirbelkörperveränderungen.....	15
Abbildung 4: Messung der Knochendichte mittels pQCT in sitzender Position am Unterarm.....	18
Abbildung 5: Schema über den Ablauf der Datenerfassung und die Untersuchung der Studienteilnehmer	22
Abbildung 6: Messpunkte der pQCT am peripheren Unterarm.....	23
Abbildung 7: Ausgabe der pQCT-Messergebnisse am distalen Unterarm.....	24
Abbildung 8: Häufigkeit der Osteoporose in der Studienkohorte	27
Abbildung 9: Aufteilung der Frakturen in Major und Minor Fractures	28
Abbildung 10: Häufigkeiten von Major Fractures in den beiden Altersklassen.....	30
Abbildung 11: Anzahl der unterschiedlichen Major Fractures.....	32
Abbildung 12: Prozentualer Anteil der vier verschiedenen Major Fractures an den Frakturen der 92 Patienten mit MF.....	33

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Patientencharakteristika der Studienkohorte und Vergleich zwischen den Patienten mit und ohne Fraktur	29
Tabelle 2 Assoziation zwischen Messungen mit pQCT/DXA und Major Fractures	31
Tabelle 3 Assoziation zwischen Messungen mit pQCT/DXA und den verschiedenen MF.....	34
Tabelle 4 Assoziation zwischen Messungen mit pQCT und DXA und Major Fractures aufgeteilt in die Patientengruppe $\leq / > 75$ Jahre.....	36
Tabelle 5 pQCT vs. DXA zur Frakturdiskrimination - Studienergebnisse im Vergleich	44

Anhangsverzeichnis

Anhang 1 Liste der rechtfertigenden Indikationen zur Osteodensitometrie.....	56
Anhang 2 Schaubild über die Interaktion zwischen Wnt-Signalweg und Knochen bzw. Muskel	57
Anhang 3 Schaubild über die Interaktion von Myostatin mit Knochen bzw. Muskel.....	57
Anhang 4 Schaubild der Interaktion zwischen IL-6 und Knochen bzw. Muskeln.....	58
Anhang 5 Schaubild der Interaktion von GH/IGF-1 mit Knochen bzw. Muskeln	58
Anhang 6 Berechnung der Aktivitätskalorien.....	59
Anhang 7 Risikofragen des osteologischen Schwerpunktzentrums Seite 1	60
Anhang 8 Risikofragebogen des osteologischen Schwerpunktzentrum Seite 2	61
Anhang 9 Tabelle der Patientencharakteristika der Studienkohorte und Vergleich zwischen den Patienten beider Altersgruppen	62

Abkürzungsverzeichnis

aBMD	Knochendichte pro Fläche (area bone mineral density)
BMC	Knochenmineralgehalt (bone mineral content)
BMD	Knochendichte (bone mineral density)
BMI	Body Mass Index
BWS	Brustwirbelsäule
CV	Variationskoeffizient
DRF	distale Radiusfraktur
DVO	Dachverband Osteologie e.V.
DXA	duale Röntgen-Absorptiometrie
FGF23	Fibroblast Growth Faktor 23
GH	Growth Hormon
HR	Hazard Ratio
ICD	Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten
IGF-1	Insulin-like Growth Faktor 1
IL6	Interleukin 6
ISCD	International Society for Clinical Densitometry
LWK	Lendenwirbelkörper
LWS	Lendenwirbelsäule
MA	Muskelfläche (muscle area)
MF	Major (osteoporotic) Fracture
MRT	Magnetresonanztomographie
OR	Odds Ratio
OSZ	osteologisches Schwerpunktzentrum
pQCT	periphere quantitative Computertomographie
ROC	Receiver-Operating-Characteristics
ROI	Region of Interest
SD	Standardabweichung
WHO	World Health Organisation
WKF	Wirbelkörperfraktur
95 % CI	95 % Konfidenz-Intervall

1 Einleitung

Die Osteoporose zählt gerade in den aktuellen Zeiten des demographischen Wandels zu den Haupt-Gesundheitsproblemen des Alters. Es handelt sich dabei um eine systemische, fortschreitende Skeletterkrankung, gekennzeichnet sowohl durch eine verminderte Knochenmasse, aber auch durch einen Abbau und eine Verschlechterung der Mikrostruktur des Knochens. Sowohl die Knochendichte als auch die Knochenqualität sind für die Festigkeit des Knochens von entscheidender Bedeutung. Aus der erhöhten Knochenfragilität resultiert zusammen mit extraossären Faktoren wie beispielsweise Stürzen eine erhöhte Frakturneigung [1], [2]. Mit zunehmenden Alter steigt die Prävalenz, sodass bei fast jeder zweiten Frau über siebzig Jahren eine Osteoporose vorliegt [3]. Damit zählt die Osteoporose zu den häufigsten Erkrankungen im höheren Alter [1]. Auch liegt bei dieser Altersgruppe häufig ein Verlust der Muskelmasse oder auch Muskelkraft und -funktion vor, man spricht dann von einer Sarkopenie, welche ebenso das Frakturrisiko erhöhen kann [4], [5]. Ziel der osteoporotischen Therapie ist es primär, Frakturen zu verhindern und durch geeignete Diagnostik Patienten mit erhöhtem Frakturrisiko frühzeitig zu erkennen [1].

1.1 Definition der Osteoporose

Nach Definition der World Health Organisation (WHO) basiert die Diagnose der Osteoporose messtechnisch auf einer verminderten Knochendichte (BMD) mit einem T-Score $\leq -2,5$ [6]. Dies entspricht einem Knochendichtewert, welcher um mindestens $-2,5$ Standardabweichungen vom Mittelwert gesunder 20- bis 29-jähriger Frauen abweicht. Diese Knochendichte wird zumeist mittels dualer Röntgenabsorptiometrie (DXA) an der Lendenwirbelsäule (LWS) anhand der Mittelwerte der Knochendichte der Lendenwirbelkörper eins bis vier und/oder am Femur am Gesamtareal des proximalen Femurs und am Schenkelhals bestimmt [7].

Der Schwund der Knochenmasse tritt bei der primären Osteoporose vor allem bei Frauen nach der Menopause bzw. bei Männern in höherem Alter auf. Osteoklasten werden vermehrt aktiviert und der Knochen- und -abbau ist verstärkt, sowohl aufgrund des Östrogenmangels nach der Menopause als auch durch altersabhängige Prozesse, verringerte Beanspruchung o.Ä. [8], [9]. Während die Knochenmasse in Kindheit und Jugend zunimmt und ihren Maximalwert in den 30ern und frühen 40ern erreicht hat, nimmt sie in den späteren Lebensphasen kontinuierlich ab. Dieser Knochenmasseverlust im Alter wird auf ungefähr 1 % pro Jahr geschätzt, aber gerade Frauen erleben in den ersten Jahren nach der Menopause einen stark beschleunigten Abbau der Knochenmasse. Ein erwachsener Mann weist je nach Körperbau eine um ca. 10-50 % größere Knochenmasse auf als eine Frau. Frauen können bis zu 30-40 % der Knochenmasse im Alter verlieren, im Gegensatz zu Männern, bei denen die Abnahme nur etwa 20-30 % beträgt [2]. Der Verlust der Kno-

chenmasse ist nicht auf Wirbelsäule oder Hüfte beschränkt, sondern betrifft alle Knochen, die der Extremitäten sowie Kopf, Thorax und Becken eingeschlossen, wobei der Abbau zeitlich verschieden vonstattengehen kann [6]. Dies liegt unter anderem daran, dass trabekuläre und kortikale Knochenanteile unterschiedlich schnell bzw. früh um- und abgebaut werden und diese in verschiedenen Knochen unterschiedlich große Anteile einnehmen [10]–[12].

Die Prävalenz der Osteoporose wird durch die European Prospective Osteoporosis Studie auf 15% bei postmenopausalen Frauen zwischen 50 und 60 Jahren und auf 45% bei den über 70-Jährigen geschätzt. Bei den Männern liegt seltener eine reduzierte Knochendichte vor, sodass in den gleichen Altersgruppen nur 2,4% bzw. 17% betroffen zu sein scheinen [3].

1.2 Klinik der Osteoporose

Der Knochenschwund an sich geschieht meist unbemerkt ohne spezielle Frühsymptome, weswegen die Osteoporose auch als eine „stille Epidemie“ bezeichnet wurde [6]. Klinisch manifestiert sie sich erst durch Knochenbrüche, allen voran durch Frakturen des proximalen Femurs, der Wirbelkörper oder des distalen Unterarms. Zusammen mit den proximalen Humerusfrakturen werden diese vier Frakturen unter dem Begriff Major Osteoporotic Fractures (MF) zusammengefasst [1]. Diese treten in Zusammenhang mit einem nur niedrigtraumatischen Sturz oder Unfall auf, beispielsweise einem leichten Sturz aus dem Stand. Im Falle der Wirbelkörperfrakturen sind diese auch ganz ohne ein adäquates Trauma beispielsweise beim Heben leichter Lasten, beim Gehen oder gar im Liegen möglich. Daher werden sie auch als Fragilitätsfrakturen bezeichnet. Die Mehrheit der Patienten mit derartigen Frakturen ist weiblich. Auf Basis von epidemiologischen Daten aus der Schweiz wurde das Lebenszeitrisiko mindestens eine dieser MF zu erleiden auf 20,2% bei einem 50-jährigen Mann und auf 51,3% bei einer gleichaltrigen Frau geschätzt [13]. Zusammen mit den damit einhergehenden Komplikationen stellt eine Fraktur das Hauptrisiko dieser Erkrankung dar.

Bezüglich der Inzidenz dieser Frakturen ergeben sich alters- und geschlechtsspezifisch unterschiedliche Verteilungsmuster. Die Inzidenz der distalen Unterarmfraktur steigt bei Frauen ab einem Alter von ca. 50-60 Jahren stetig an, dieser Trend ist bei Männern hingegen nicht zu verzeichnen [14]. Wirbelkörperfrakturen treten ab einem Alter von 60-65 Jahren bei beiden Geschlechtern kontinuierlich häufiger auf. Erst ab einem Alter von 70-75 Jahren steigt, bei Männern weniger stark als bei Frauen, die Inzidenz von Hüftfrakturen an [9], [14].

Die Frakturen führen oft sowohl zu akuten und als auch zu chronischen Schmerzen sowie zu einer deutlich verminderten Lebensqualität [15], [16]. So wurde beobachtet, dass viele Frauen nach einer osteoporotischen Hüftfraktur die Fähigkeit selbstständig zu laufen verlieren, Langzeitpflege oder Hilfe in ihrem täglichen Alltag benötigen und somit auch

häufiger ihre Selbstständigkeit verlieren [17]. Gerade im ersten Jahr nach einer Fraktur konnte eine erhöhte Sterblichkeit beobachtet werden [18]. Hier ist vor allem die proximale Femurfraktur zu nennen: Die Sterblichkeitsrate hierfür lag in einer schwedischen Studie [19] bei 16% innerhalb von vier Monaten nach Fraktur und nach 24 Monaten sogar bei 38%. Auch andere Studien bestätigten, dass die Mortalität nach Hüftfrakturen und im etwas geringeren Maße auch nach Wirbelkörperfrakturen und allgemein nach MF signifikant erhöht ist [17]. Frakturen der Wirbelkörper enden zwar im Vergleich seltener tödlich, verursachen aber dennoch starke Rückenschmerzen, eingeschränkte Beweglichkeit und reduzierte Funktionalität, sodass sie eine allgemeine Schwächung des Patienten begünstigen [2], [17].

Daraus folgt auch eine starke sozioökonomische Belastung des Gesundheitssystem und der Gesellschaft, nicht nur durch krankheitsbedingte Arbeitsunfähigkeit, sondern auch durch Hospitalisierung und Langzeitpflege, die in den kommenden Jahren aufgrund der steigenden Lebenserwartung eher zunehmen wird [20]. Den größten Anteil an den Osteoporose-attribuierten Kosten machen die Hüftfrakturen aus, da neben der primären Versorgung im Krankenhaus häufiger auch danach eine pflegerische Unterstützung nötig ist. Zudem werden viele Wirbelkörperbrüche klinisch gar nicht erst detektiert und somit auch nicht erfasst oder therapiert [6].

Betrachtet man die Beeinträchtigungen des täglichen Lebens, so ergaben sich im Jahre 2002 in Amerika und Europa zusammen 2,8 Millionen „disability-adjusted life years“ durch osteoporotische Frakturen; eine größere Krankheitsbelastung als es zum Beispiel Bluthochdruck darstellt und größer als die aller anderen Tumorleiden mit Ausnahme von Lungen- und Darmkrebs [21].

1.3 Risikofaktoren osteoporotischer Frakturen

Für die Osteoporose sind verschiedene Risikofaktoren zu nennen, die das individuelle Frakturrisiko für eine MF und für osteoporotische Frakturen insgesamt beeinflussen. Sofern nicht anders beschrieben, erhöht ein mäßiger Risikofaktor das relative Risiko bis zu 3-fach, ein starker Risikofaktor steht für ein ≥ 3 -fach erhöhtes relatives Risiko [1].

1.3.1 Allgemeine Risikofaktoren

Das individuelle Frakturrisiko erhöht sich bei beiden Geschlechtern maßgeblich mit steigendem Alter. Beispielsweise verdoppelt sich ab dem 50. Lebensjahr die Inzidenz von Wirbelkörper pro Dekade, bei den Hüftfrakturen steigt die Inzidenz sogar um das Zweibis Vierfache pro Dekade an [22], [23]. Allgemein ist bei Männern und Frauen zwischen dem 50 und 90. Lebensjahr pro Dekade von einer Verdopplung der Inzidenz von Major Fractures auszugehen [1], [22]. Dies legt nahe, dass gerade die geriatrische Patientengruppe, also Menschen ab 65 Jahren, besonders von osteoporotischen Frakturen betroffen ist.

Insgesamt zeigt sich bei Frauen ein höheres Frakturrisiko im Vergleich zu gleichaltrigen Männern. 2004 war in Deutschland das Verhältnis von Hüftfrakturen zwischen Frauen und Männern im Alter von 65-69 Jahren 1,4 zu 1 und stieg bei den 75-79-jährigen auf 2,1 zu 1 an [24]. Das Risiko, eine radiographische Wirbelkörperfraktur zu erleiden, ist bei Frauen im Vergleich zu Männern etwa zweifach erhöht [25]. Dieses 2:1 Verhältnis zwischen Frauen und Männern lässt sich häufig bei den Inzidenzen von osteoporotischen Frakturen in der geriatrischen Patientengruppe beobachten. Wird allerdings um die absolute Knochendichte adjustiert, scheint sich das Frakturrisiko zwischen den Geschlechtern wieder anzugleichen [1].

Auch vorherige Frakturen stellen einen Risikofaktor für weitere osteoporotische Frakturen dar. Gerade bei den Wirbelkörperfrakturen sind hier mehrfache Frakturen oder Frakturen mit einer Höhenminderung von $\geq 25\%$ (Grad 2 oder 3 nach Genant) als starker Risikofaktor zu nennen [26]. Nach schweren bzw. höhergradigen Wirbelkörperfrakturen steigt das Risiko für eine weitere vertebrale Fraktur auf das Vier- bis Sechsfache an [27]. Allgemein ist nach vorherigen Fragilitätsfraktur das relative Risiko für eine weitere osteoporotische Fraktur etwa zweifach erhöht [28], [29]. Dieser Zusammenhang ist im ersten Jahr nach einer Fraktur am stärksten ausgeprägt. Bei anderen Frakturen als den MF ist das Frakturrisiko nur in den ersten zwölf Monaten nach dem Bruch signifikant erhöht, während sich bei den MF auch bis zu zehn Jahre danach ein signifikant erhöhtes Frakturrisiko für weitere osteoporotische Frakturen nachweisen lässt [30]. Zusätzlich steigert die Anzahl an vorherigen Frakturen das Frakturrisiko maßgeblich, sodass zwei Frakturen als starker, drei oder mehr Frakturen sogar als sehr starker Risikofaktor einzuschätzen sind [31]. Anzumerken ist hier jedoch, dass Schädelfrakturen, Sprunggelenksfrakturen und Brüche von Finger und Zehen nicht mit einem erhöhten Risiko für Fragilitätsfrakturen einhergehen [32].

Osteoporotische Frakturen sind oft auf nur niedrigtraumatische Unfallmechanismen wie beispielsweise einem Sturz aus dem Stand zurückzuführen, was bei verringerter Knochenstabilität in einer Fraktur resultieren kann. Daher erhöht häufiges Stürzen die Frakturneigung, sodass mehrmaliges Stürzen ohne äußere Einwirkung als mäßiger Risikofaktor zu werten ist [1], [33].

Wichtig zur Erfassung des individuellen Frakturrisikos ist auch die Familienanamnese. Eine Hüftfraktur eines Elternteiles stellt einen von der Knochendichte, dem Alter und vorherigen Frakturen teilweise unabhängigen Risikofaktor dar und kann so zur Repräsentation des genetischen Faktors der osteoporotischen Fraktur berücksichtigt werden [1], [34].

Ab einem Body Mass Index (BMI) $< 20 \text{ kg/m}^2$ spricht man von Untergewicht. Dieses erhöht das relative Frakturrisiko für MF um das Eineinhalb- bis Zweifache [35]. Allerdings ist hierbei anzumerken, dass dieses erhöhte Frakturrisiko mit der verringerten Knochendichte zusammenhängt und somit nicht als unabhängiger Risikofaktor gewertet werden kann [1], [36]. Übergewicht bzw. ein erhöhter BMI schützt hingegen nicht vor osteoporotischen Frakturen [37].

Vitamin D, einem fettlöslichen Vitamin, das unter UV-Strahlung in der Haut aus Vorstufen gebildet wird, kommt eine wichtige Rolle im Knochenstoffwechsel zu. So stellt ein erniedrigter 25-OH-Vitamin D3-Serumspiegel ($<20\text{ng/ml}$) einen mäßigen Risikofaktor für Hüftfrakturen und nichtvertebrale osteoporotische Frakturen dar [1], [38].

Ebenso zählen auch Immobilität, Rauchen bzw. Nikotinabusus oder chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen zu den allgemeinen Risikofaktoren für eine osteoporotische Fraktur [1].

1.3.2 Risikofaktor sekundäre Osteoporose

Eine sekundäre Osteoporose tritt, ganz im Gegensatz zur primären Osteoporose, welche ohne andere Ursache entsteht, als Begleiterkrankung oder in Folge einer anderen Grunderkrankung auf. Die Ursachen können hier endokrinologischer, metabolischer oder medikamentöser Art sein. Aufgrund dieser verschiedenen Grunderkrankungen kann auch bei jüngeren Patienten bereits im früheren Lebensalter eine Osteoporose oder eine osteoporotische Fraktur auftreten. Obwohl sich diese Arbeit nur mit Frakturen bei älteren Menschen beschäftigt, die mehrheitlich an einer primären Osteoporose leiden, sollten als Erkrankungen, die im Verlauf mit einer verminderten Knochendichte bzw. einem erhöhtem Frakturrisiko einhergehen können, vor allem das Cushing-Syndrom, ein primärer Hyperparathyreoidismus, aber auch eine Hyperthyreose, die rheumatoide Arthritis oder Diabetes mellitus erwähnt werden [1].

Bestimmte Medikamente erhöhen die Frakturneigung, beispielsweise über eine gesteigerte Sturzwahrscheinlichkeit oder eine Beeinflussung der Knochendichte. Vor allem eine Therapie mit Glukokortikoiden geht dosisabhängig mit einem erhöhten Frakturrisiko einher. Auf Basis von in Großbritannien erhobenen Daten entsprach bei einer täglichen Dosis von weniger als 2,5 mg Prednisolon das Risiko für eine Hüftfraktur in etwa dem der Kontrollgruppe, stieg aber auf das 1,8-fache bei einer Dosis zwischen 2,5 und 7,5 mg pro Tag bzw. auf das 2,3-fache ab einer Dosis von 7,5 mg pro Tag an. Für vertebrale Frakturen war das Frakturrisiko sogar noch stärker erhöht [39]. Das Frakturrisiko steigt wohl innerhalb von drei bis sechs Monaten nach Therapiebeginn an, sinkt aber nach Beendigung der Therapie zumeist wieder ab [40].

Weitere, das Frakturrisiko erhöhende Medikamente, die hier kurz genannt werden sollten, sind Protonenpumpenhemmer, Aromatasehemmer bei postmenopausalen Frauen und hormonablativen Therapien bei Männern. Sedativa, Neuroleptika oder Orthostase-Syndrom auslösende Medikamente begünstigen Stürze und erhöhen dadurch das Frakturrisiko zusätzlich [1].

1.3.3 Risikofaktor Knochendichte

Vor allem die gemessene Knochendichte trägt wesentlich zur Einschätzung des individuellen Frakturrisikos bei. Der Verlust von Knochenmasse und Knochenstruktur erhöht

deutlich das Risiko für Fragilitätsfrakturen. Bei Metaanalysen zeigte sich ein relatives Frakturrisiko von etwa 1,5 pro Abnahme der Knochendichte um eine Standardabweichung. Messungen an der Wirbelsäule konnten ein relatives Risiko von 2,3 für vertebrale Frakturen und Messungen an der Hüfte ein Risiko von 2,6 für Hüftfrakturen vorhersagen [41].

Bis auf einige Ausnahmen ist auch die Entscheidung, ob eine spezifische Therapie der Osteoporose zur Senkung des Frakturrisikos nötig ist, maßgeblich von der Knochendichte abhängig. Bei der Basisdiagnostik der Osteoporose wird daher auch die Knochendichte bestimmt [42].

1.4 Diagnostik der Osteoporose

1.4.1 Basisdiagnostik

Die Basisdiagnostik besteht neben der genauen Anamnese und der klinischen Untersuchung aus einer Knochendichtemessung, einem Basislabor und bei Hinweisen auf vertebrale Frakturen aus einer Röntgenaufnahme der Brust- und Lendenwirbelsäule in zwei Ebenen [1].

Im Anamnesegespräch sollen Frakturen und deren etwaige Folgen wie Schmerzen oder Funktionseinschränkungen erfasst werden sowie die individuellen Frakturrisikofaktoren (vgl. Kapitel 1.3) erfragt werden. Hierbei ist auf eine genaue Medikamentenanamnese zu achten, da bestimmte Medikamente das Sturzrisiko oder die Resorption von Nährstoffen, Calcium o. Ä. beeinflussen. In der anschließenden Untersuchung ist es wichtig, Körpergröße und Gewicht zu bestimmen. Ein Größenverlust von mehr als 2 cm seit der letzten Untersuchung kann, genauso wie akute Rückenschmerzen, auf eine Wirbelkörperfraktur hinweisen. Auch Kyphosierungen der Brustwirbelsäule (BWS) oder das „Tannenbaumphänomen“, bei dem am Rücken nach kaudal lateral verlaufende Hautfalten zu erkennen sind, sind als Anzeichen von Wirbelkörperbrüchen möglich. Mit funktionellen Tests wie dem „Chair Rising Test“, dem „Timed up & go Test“ oder dem „Tandemstand-Test“ ist es möglich, sich einen Eindruck von Einschränkungen der Muskelkraft, Koordination und Gleichgewicht zu verschaffen [1].

Mittels einer Laboruntersuchung gilt es Hinweise auf eine sekundäre Osteoporose zu finden oder weitere Frakturrisiken aufzudecken. Auch sollen im Hinblick auf eine eventuelle Therapie Kontraindikationen ausgeschlossen werden. Das Serumcalcium beispielsweise kann Hinweise auf einen Hyperparathyreoidismus liefern, die alkalische Phosphatase wäre nicht nur bei einem Hyperparathyreoidismus, sondern auch bei einer Osteomalazie erhöht und eine CRP-Erhöhung kann durch eine entzündliche Wirbelkörperdeformität bedingt sein, um nur einige Laborparameter aufzugreifen [42]. Um einen Vitamin D-Mangel aufzudecken kann in Verdachtsfällen der 25 OH Vitamin D-Spiegel bestimmt werden [1].

Die Knochendichtemessung erfolgt üblicherweise mittels DXA und dient unter anderem der Bestätigung der Diagnose Osteoporose in Übereinstimmung mit der operationalen WHO-Definition, welche einen T-Score von $\leq -2,5$ als Kriterium vorsieht. Hierbei wird die Knochendichte an der LWS und am proximalen Femur (Gesamtareal und Schenkelhals) gemessen. Theoretisch sind auch Messungen an weiteren peripheren Messorten (Radius) möglich, was allerdings bisher nicht als Goldstandard empfohlen wird. Die Knochendichte wird als Knochenmineralgehalt pro Fläche in Gramm pro Quadratzentimeter im Sinne einer quantitativen Darstellung ausgegeben und anschließend in den entsprechenden T-Score umgerechnet. Der erhobene Knochendichtewert fließt darüber hinaus in die Evaluation des persönlichen Frakturrisikos mit ein und kann ausschlaggebend für die Einleitung einer medikamentösen Therapie sein. Auch kann über diese T-Scores in Verlaufskontrollen die Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie überwacht werden oder entschieden werden, ob eine Therapie später nötig ist [1], [42]. Einer Osteopenie entspricht ein T-Score zwischen $-2,5$ und -1 . Generell weisen vorherige osteoporotische Frakturen auf eine manifeste Form der Osteoporose hin [1].

Zur Erfassung von Wirbelkörperfrakturen kann ein bildgebendes Verfahren, beispielsweise eine Röntgenaufnahme der BWS und LWS angebracht sein, zum Beispiel wenn der Patient über noch nicht abgeklärte (chronische oder starke, akut aufgetretene) Rückenschmerzen klagt oder er ein erhöhtes Risiko für radiographisch darstellbare Wirbelkörperfrakturen hat. Als Beispiel hierfür gilt ein erhöhtes Lebensalter >70 Jahren bei Frauen bzw. bei Männern älter als 80 Jahre oder ein Größenverlust von mehreren Zentimetern [42].

Letztendlich beruht die Diagnose der Osteoporose sowohl in Deutschland als auch in anderen Ländern hauptsächlich auf den Ergebnissen der Knochendichtewerte der DXA am Femur und an der LWS, da die DXA den aktuellen Goldstandard darstellt [1], [42], [43].

1.4.2 Indikation zur Diagnostik

Die generelle Indikation zur Osteoporosediagnostik ist sowohl von Alter und Geschlecht, als auch von Vorerkrankungen und vorliegenden Risikofaktoren abhängig. Den mindestens 60 Jahre alten Männern und postmenopausalen Frauen wird in der deutschen Osteoporoseleitlinie eine Basisdiagnostik empfohlen, wenn bereits niedrigtraumatische Frakturen vorliegen oder das individuelle Frakturrisiko beispielsweise durch eine Glukokortikoidtherapie oder bestimmte Erkrankungen erhöht ist. Bei Frauen ab 60 bzw. Männern ab 70 Jahren ist eine Osteoporoseabklärung auch bei dem Vorliegen von Risikofaktoren wie Rauchen, Stürzen oder Hüftfrakturen eines Elternteiles indiziert. Frauen ab 70 wird eine Basisdiagnostik generell empfohlen, da sich allein durch ihr Alter ein deutlich erhöhtes Frakturrisiko ergibt. Bei Männern ist dies ab 80 Jahren ebenso der Fall [1]. Eine genaue Übersicht über die verschiedenen Indikationen zur Basisdiagnostik in Abhängigkeit von Geschlecht und Alter ist in Anhang 1 zu finden.

1.5 Therapie der Osteoporose

1.5.1 Basistherapie zur Frakturprophylaxe

Als wichtiger Baustein der Therapie der Osteoporose ist die Frakturprophylaxe zu nennen. Allgemein sollten hier die Risikofaktoren einer Fraktur vermieden bzw. therapiert und der Knochen gestärkt werden. So stellt Immobilisation einen Risikofaktor für Fragilitätsfrakturen dar und sollte somit vermieden werden. Den Patienten ist zu angemessener sportlicher bzw. körperlicher Aktivität zu raten, da die Mobilisierung die Knochendichte positiv beeinflussen kann [44]. Hierbei gilt es über eine erhöhte Muskelkraft und verbesserte Koordination auch das Sturzrisiko zu senken, da eine Vielzahl der Frakturen aufgrund eines Sturzes erfolgt. Auch ist eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D3 anzustreben, daher sollte bei geringer Sonnenlichtexposition aber gleichzeitig erhöhtem Sturz- oder Frakturrisiko Vitamin D3 supplementiert werden [1]. Der Calciumbedarf kann in der Regel über die Nahrung gedeckt werden. Eine ausreichende Versorgung mit Calcium und Vitamin D trägt insgesamt zur Senkung der Inzidenz von Hüftfrakturen bei [42], [45].

Selbstverständlich muss auch auf eine ausreichende Energiezufuhr geachtet werden, Untergewicht sollte als Risikofaktor entgegengewirkt werden. Zudem ist eine Nikotinkarenz anzuraten. Die mit dem Frakturrisiko interagierenden Medikamente sollten zudem kritisch überprüft werden [1].

1.5.2 Die spezifische Therapie

Eine spezifische Therapieindikation ist zum einen von der ermittelten Knochendichte und zum anderen von bestimmten Risikofaktoren abhängig. Nach niedrigtraumatischen multiplen oder höhergradigen singulären Wirbelkörperfrakturen ($\geq 25\%$ Höhenminderung/ ≥ 2 . Grad nach Genant) ist, sofern eine andere Ursache für die Fraktur nicht wahrscheinlicher ist, eine spezifische medikamentöse Therapie ab einem T-Score von $< -2,0$ indiziert, ebenso verhält es sich bei niedrigtraumatischen proximalen Femurfrakturen. Individuell kann in Einzelfällen diese Therapie auch bei höheren Knochendichtewerten oder ganz ohne Knochendichtemessung erfolgen. Auch eine Therapie mit hochdosierten Glukokortikoiden ($> 7,5$ mg Prednisolon/d) kann in Abhängigkeit von vorherigen Frakturen oder der Knochendichte eine Indikation zur spezifischen Osteoporosetherapie mit sich bringen [1].

Gemäß dem niedrigsten T-Score der LWS oder des Femurs ist bei den 65-70-jährigen Frauen eine spezifische Therapie ab einem T-Score $\leq -3,0$ indiziert, bei Frauen über 75 Jahren kann eine Therapie bereits bei einem T-Score $\leq -2,0$ indiziert sein. Bei Männern treffen die gleichen Schwellenwerte erst in einem zehn Jahre höheren Alter zu, sodass ein T-Score ≤ -3 bei Männern erst ab 75 Jahren eine spezifische Therapieindikation darstellt. Bestimmte Risikofaktoren heben diese Schwellenwerte um $+0,5-1,0$ T-Scores an, sodass eine Therapie auch bei höheren T-Scores indiziert sein kann. Glukokortikoideinnahme, Diabetes mellitus Typ 1 oder eine Frakturanamnese von drei oder mehr niedrigtraumati-

schen Frakturen in den letzten zehn Jahren (als Einzelfallentscheidung) können eine Anhebung des Schwellenwertes um +1,0 T-Scores rechtfertigen. Andere Risikofaktoren wie beispielsweise nichtvertebrale Frakturen, Immobilität oder proximale Femurfrakturen der Eltern erhöhen den Schwellenwert um +0,5 T-Scores. Allerdings sollten gemäß der Leitlinie des deutschen Dachverbandes Osteologie (DVO) maximal zwei Risikofaktoren berücksichtigt werden und die Therapiegrenze nur bis zu einem T-Score von -2,0 angehoben werden [1].

Bei allen Patienten, die die Kriterien für eine spezifische Therapie erfüllen, gelten auch alle unter Kapitel 1.5.1 aufgezeigten Basistherapieempfehlungen zur Frakturprophylaxe. Zudem sollte bei einem Verdacht auf eine sekundäre Erkrankung, die das Frakturrisiko erhöht, diese weiter abgeklärt und je nachdem die Grunderkrankung therapiert werden [1].

Die spezifischen Osteoporosemedikamente senken das Frakturrisiko, indem sie entweder antiresorptiv den weiteren Knochenabbau bremsen oder osteoanabol die Knochenbildung stimulieren. Als Vertreter der antiresorptiv wirkenden Arzneien sind die Bisphosphonate (z.B. Aledronat), die selektiven Östrogenrezeptor-Modulatoren (z.B. Raloxifen) sowie Denosumab, ein Anti-RANK-Ligand-Antikörper, zu nennen. Osteoanabol wirkt beispielsweise Teriparatid, ein rekombinant hergestelltes Parathormon. Strontiumranelat inhibiert die Knochenresorption und stimuliert gleichzeitig den Knochenaufbau [1], [46]. Diese Medikamente verhindern in verschieden starker Ausprägung das Risiko sowohl von vertebrealen und peripheren Frakturen als auch speziell von proximalen Femurfrakturen [42].

1.6 Sarkopenie, eine Erkrankung im fortgeschrittenen Alter

1.6.1 Pathogenese im Alter und Diagnosestellung

Ein weitere Erkrankung, die häufiger im höheren Alter auftritt, ist die Sarkopenie, eine fortschreitende und generalisierte Muskelerkrankung [4]. Nach den Konsensus-Kriterien der „European Working Group on Sarcopenia in older people“ geht die Sarkopenie mit einer erniedrigten Muskelkraft, verminderter Muskelmasse oder Muskelqualität und eventuell zusätzlich auch mit einer verschlechterten körperlichen Leistungsfähigkeit einher [4]. In dem vorherigen Konsensus-Paper noch als geriatrisches Syndrom bezeichnet, wird sie nun als Erkrankung angesehen und ist von der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten (ICD) mit dem ICD-10 Code M62.84 als eigenständige Diagnose anerkannt worden [47] [48].

Ähnlich wie bei der Osteoporose betrifft die Erkrankung hauptsächlich ältere Menschen, kann aber beispielsweise aufgrund von anderen Erkrankungen auch bereits früher auftreten [4], [48]. Als primäre Sarkopenie oder altersabhängige Sarkopenie wird der Verlust von Muskelkraft und Masse unabhängig von anderen Erkrankungen bezeichnet. Aber auch sekundär nach systemischen Krankheiten oder durch körperliche Inaktivität ist die Entstehung einer Sarkopenie möglich [4].

Beide Geschlechter weisen mit höherem Alter eine niedrigere Muskelquerschnittsfläche sowie eine verringerte Muskeldichte der peripheren Muskeln auf [49]. Die Muskelmasse nimmt nach dem 50. Lebensjahr jährlich um etwa 1 % ab [49]. Die Prävalenz der Sarkopenie liegt - abhängig von der verwendeten Definition - bei den 60-70-Jährigen zwischen 5-13 %; bei den über 80-Jährigen steigt sie auf 11-50 % an [50].

Pathogenetisch werden durch Motorneuronenverluste Muskelfasern deinnerviert und schnelle Typ II Muskelfasern in langsame Typ I Fasern umgewandelt [51]. Der Muskel wird außerdem zunehmend von Fett infiltriert [52]. Beide Mechanismen führen zu einem Verlust sowohl von Muskelmasse als auch Kraft und in Konsequenz daraus auch zu Funktionalitätsverlust. Bei der Entstehung der Sarkopenie spielen nicht nur die primären Alterungsprozessen wie Verringerung der Konzentration der Sexualhormone, Apoptose oder mitochondriale Dysfunktionen eine Rolle. Als neurodegenerative Komponente ist der Verlust der Motorneuronen bereits erwähnt worden. Endokrinologisch haben Kortikosteroide, Hormone und weitere Botenstoffe Einfluss auf die Muskulatur, worauf im nachfolgenden Unterkapitel noch weiter eingegangen werden wird. Immobilität bzw. körperliche Inaktivität sind ebenso wie Kachexie als Pathomechanismen der Sarkopenie von großer Bedeutung [48]. Zudem ist die Sarkopenie mit Malnutrition assoziiert. Dies kann sowohl durch eine verringerte Nahrungsaufnahme und eine Malassimilation (Maldigestion oder Malabsorption) bedingt sein, als auch durch einen erhöhten Bedarf an Nährstoffen, wie es bei konsumierenden Erkrankungen wie Tumorleiden oder chronischen Krankheiten der Fall ist [4].

Bei einem klinischen Verdacht auf eine Sarkopenie kann als erstes die Muskelkraft überprüft werden. Hier bieten sich die Messung der Handkraft oder eine Testung der Kraft der unteren Extremitäten mittels Chair Rising Test an. Ist die Muskelkraft vermindert, ist eine Sarkopenie möglich und sollte durch eine Bestimmung der Muskelmasse bzw. Muskelqualität weiter abgeklärt werden. Allerdings können auch andere Krankheiten wie Schlaganfälle, Gleichgewichtsstörungen, Gefäßerkrankungen oder depressive Erkrankungen mit einer auffälligen Muskelkraft einhergehen und sollten in diesem Diagnosestadium in Betracht gezogen werden. Zur Muskelmassenbestimmungen sind im klinischen Setting die DXA oder die bioelektrische Impedanzanalyse empfohlen [4]. Mit einer Ganzkörper-DXA, die im Vergleich zur herkömmlichen DXA zur Osteoporosediagnostik aber deutlich zeitaufwendiger ist, kann über die Bestimmung der Knochen- und Fettmasse die Magermasse berechnet werden. Diese entspricht an den Extremitäten der Muskelmasse [53]. Die Kombination von erniedrigter Muskelkraft und Muskelmasse bestätigt die Diagnose der Sarkopenie. Zusätzlich wird noch die Muskelfunktion untersucht. Dies kann unter anderem über eine Testung der Ganggeschwindigkeit erfolgen. Bei gleichzeitigem Vorliegen einer verringerten Muskelkraft, Masse und Funktion spricht man von einer schweren Sarkopenie [4].

1.6.2 Zusammenspiel zwischen Knochen und Muskeln

Die Pathogenese der Sarkopenie hängt dabei eng mit der der Osteoporose zusammen. Beide sind systemisch fortschreitend und ihre Prävalenz steigt mit dem Lebensalter an. Unter der mechanostatischen Hypothese versteht man den folgenden Zusammenhang, dass eine stärkere Beanspruchung der Muskeln den Knochenwachstum und -umbau induzieren kann, während eine zu geringe Belastung zu Knochenabbau führen kann. So erleiden Astronauten im gravitationsfreien Raum größere Verluste der Knochenmasse aufgrund der fehlenden Muskelbelastung [54]. Aber auch der sogenannte Muscle-Bone-Crosstalk scheint biochemisch eine Rolle zu spielen. So ist eine „Kommunikation“ zwischen Muskeln und Knochen beispielsweise über Geschlechtshormone, Myostatin, Osteocalcin, Growth Hormon (GH) und Insulin-like Growth Faktor 1 (IGF-1), Vitamin D und Interleukin 6 (IL6) möglich. Hierbei sind Osteocalcin, Fibroblast Growth Faktor 23 (FGF23), sowie IGF-1 als Osteokine, also vom Knochen gebildete Stoffe, zu nennen. IGF-1 und GH sind zugleich vom Muskel produzierte Wachstumshormone. Die hormonähnlichen Myokine werden von Muskelzellen ausgeschüttet, beispielsweise Myostatin, IL6 oder Irsin [55-73]. Die Interaktionen zwischen Knochen und Muskel sind für Osteocalcin in Abbildung 1 und für Vitamin D3 in Abbildung 2 dargestellt.

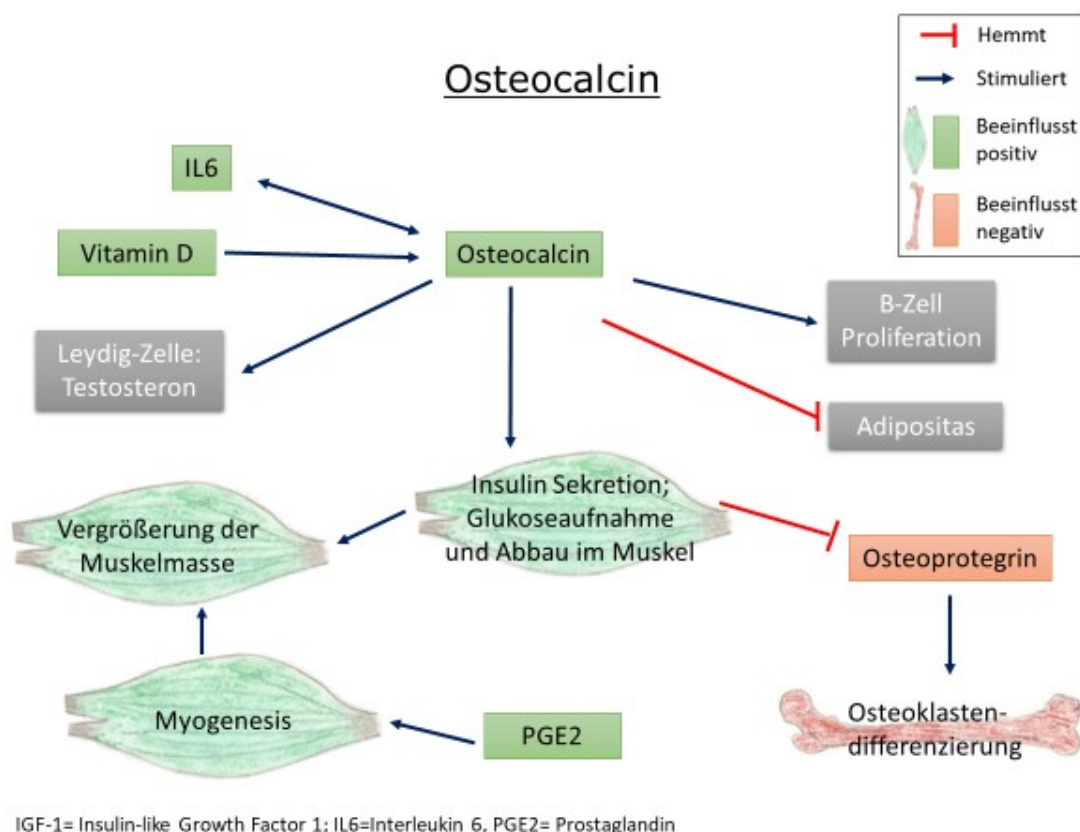


Abbildung 1: Schaubild über die Interaktion zwischen dem Osteokin Osteocalcin und Knochen bzw. Muskel [55], [56], [66]–[69]

Abbildung 1 zeigt so die Interaktionen von Osteocalcin. Osteocalcin wird als Osteokin von den Osteoblasten sezerniert. Dies kann beispielsweise durch Vitamin D oder IL6 stimuliert werden. Im Muskel bewirkt Osteocalcin eine verstärkte Insulinsekretion und fördert die Glukoseaufnahme sowie katabol deren Verstoffwechslung, vor allem bei körperlicher Aktivität. Zudem stimuliert es die B-Zell-Proliferation, was somit ebenso zu einer erhöhten Insulinsekretion führen kann. Insulin hemmt seinerseits Osteoprotegrin, sodass dieses die Osteoklasten-Differenzierung nicht mehr hemmen kann, welche sonst einen Um- bzw. Abbau des Knochens bewirken könnte. Gleichzeitig bewirkt Insulin als anaboles Hormon eine Vergrößerung der Muskelmasse. Aber auch das von Osteozyten produziert Prostaglandin 2 stimuliert die Myogenese, sodass dieses Gewebshormon ebenfalls eine Zunahme der Muskelmasse erreicht. Über die Leydig-Zellen nimmt Osteocalcin zudem Einfluss auf das Geschlechtshormon Testosteron, das seinerseits wiederum Auswirkungen auf Knochen und Muskeln hat [55], [56], [66]–[69]. Ausgehend von nur einem Osteokin zeigen sich bereits vielfältige Interaktionen zwischen Muskeln und Knochen.

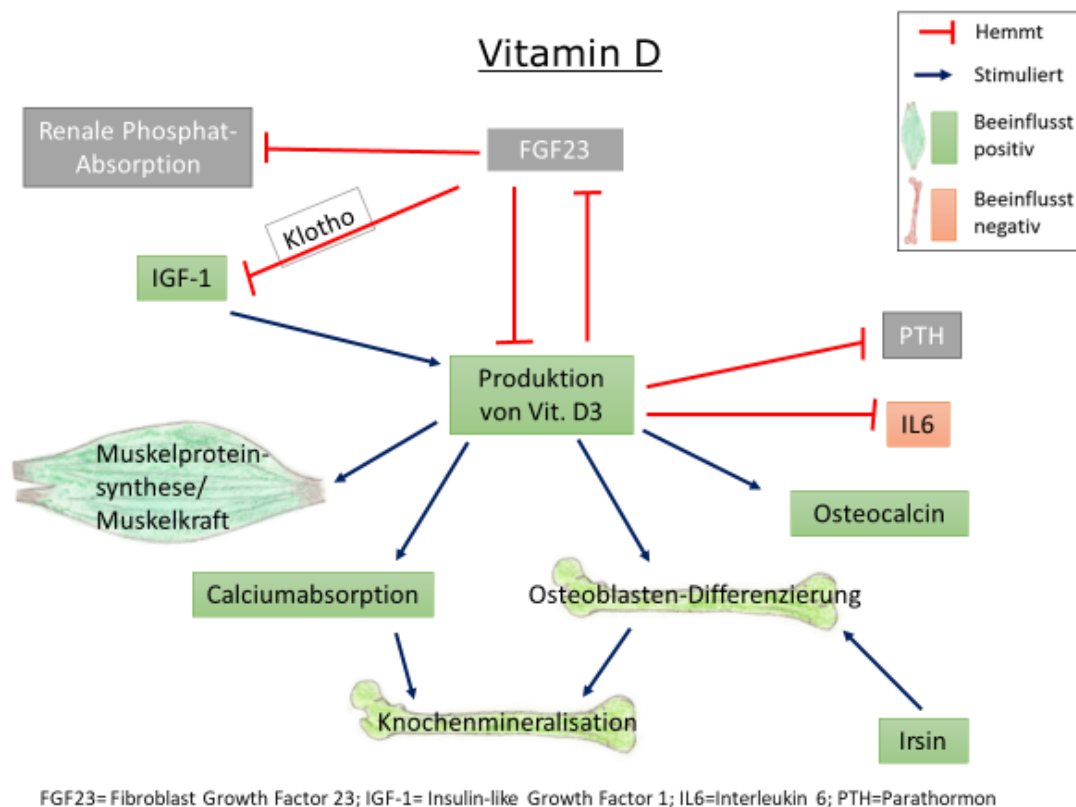


Abbildung 2: Schaubild über die Auswirkungen von Vitamin D3 auf Muskel- und Knochen-Stoffwechsel [55], [67], [69]–[72]

Betrachtet man die Auswirkungen von Vitamin D3 näher, so fällt auch hier ein diffiziles Zusammenspiel beider Gewebe auf. Vitamin D fördert die Synthese von Muskelproteinen und führt so auch zu einem Zuwachs an Muskelkraft. Gleichzeitig spielt Vitamin D eine wichtige Rolle bei der Calciumhomöostase und unterstützt die Calciumabsorption. Zusammen mit einer Stimulation der Osteoblasten-Differenzierung wirkt Vitamin D so an der

Knochenmineralisation mit. Aber auch das vom Muskel produzierte Irsin kann eine Differenzierung der Osteoblasten induzieren. Zudem fördert Vitamin D die Ausschüttung von Osteocalcin und hat so Einfluss auf die Interaktionen, die in Abbildung 1 dargestellt wurden. Der von Osteozyten produzierte FGF23 hemmt die Produktion von Vitamin D, genauso wie Vitamin D seinerseits die FGF23-Produktion hemmt [55], [67], [69]–[72]. Auch hier wird also die Verknüpfung der Regulationskreisläufe von Muskeln und Knochen deutlich. Weitere Abbildungen beispielsweise zu GH, IL6 oder Myostatin sind in Anhang 2 bis Anhang 5 zu finden.

Aufgrund der vielfältigen Interaktionen zwischen Knochen und Muskel wird bei gleichzeitigem Vorliegen einer Osteoporose und einer Sarkopenie auch von einer Osteosarkopenie gesprochen. Während die Vorgänge aus den vorherigen Abbildungen zum Teil bisher nur in Mausmodellen sicher nachgewiesen werden konnten, hat sich auch beim Menschen in einer klinischen Studie herausgestellt, dass der Knochenumbau bei Patienten mit Osteosarkopenie im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant erhöht ist. Hieraus können Schlüsse auf einen noch stärker beschleunigten Verlust der Knochendichte bei osteosarkopenen Patienten verglichen mit Patienten, die nur an einer Osteoporose leiden, gezogen werden, was den engen Zusammenhang bestätigt [74].

1.6.3 Frakturrisiken sarkopener Patienten

Da ein Verlust an Muskeln wie dargelegt mit dem Knochenstoffwechsel zusammenhängen kann und zudem zahlreichen Wechselwirkungen unterliegt, stellt sich die Frage, ob bei sarkopenen Patienten analog zu Patienten mit Osteoporose ein erhöhtes Frakturrisiko vorliegt. In einer Längsschnittstudie wiesen ältere Patienten mit einer Sarkopenie ein von der BMD und anderen Risikofaktoren unabhängiges 1,9-fach erhöhtes Frakturrisiko auf [5]. In einer anderen Studie wurde die Wahrscheinlichkeit eines Sturzes einer sarkopenen Person auf mehr als dreimal so hoch im Vergleich zu nicht sarkopenen Patienten eingeschätzt [75]. Bei einer Analyse von älteren Patientinnen mit Hüftfrakturen zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen Osteoporose und Sarkopenie [76]. Hüftfrakturen beispielsweise sind oft sturzbedingt. Verhindert werden sie zum einen durch starke, stabile Knochen, zum anderen durch das Weichteilgewebe. Dieses kann die auftretenden Kräfte bei einem Sturz abfangen oder die Muskeln führen durch eine schnelle Koordination eine Korrekturbewegung aus, die den Sturz verhindern kann. Diese Fähigkeit der Gegenregulation ist bei sarkopenen Patienten vermindert [77]. Osteosarkopene Patienten sind tendenziell älter und zeigen ein erhöhtes Risiko für Fragilitätsfrakturen sowie Einschränkungen der Mobilität [78]. Bei männlichen Patienten ist das insgesamt Frakturrisiko sogar 3,5-fach erhöht und damit deutlich höher als das derjenigen Männer, die nur an einer Osteoporose oder einer Sarkopenie leiden [5]. Auf diese Gruppe, und damit auf die Muskeln und die Muskelfunktionalität, sollte im Hinblick auf osteoporotische Frakturen ein besonderes Augenmerk gelegt werden.

1.7 Einschränkung und Limitation der DXA

Die verminderte Knochendichte bildet die Grundlage für ein mögliches Vorliegen einer Osteoporose und trägt damit wesentlich zur Diagnosestellung bei. Außerdem erhöht der Verlust von Knochenmasse, -dichte und -struktur deutlich das Risiko für Fragilitätsfrakturen [41]. Goldstandard zur Knochendichtemessung ist aktuell die DXA [1], [42]. Damit ist das Frakturrisiko und die daraus resultierende Therapieempfehlung in einem besonders starken Maß von den Ergebnissen der DXA abhängig.

Allerdings weist diese Technik zahlreiche Limitationen in der Auswertung und ihrer Aussagekraft bezüglich des Frakturrisikos auf. Trotz meist ausreichend hoher Spezifität erscheint die Sensitivität recht niedrig, wenn es darum geht, eine erhöhte Frakturneigung bei Patienten mit „normaler“ Knochendichte zu erkennen [21]. Etwa 60% aller Patientinnen und knapp 80% aller männlichen Patienten mit nicht vertebrealen Fragilitätsfrakturen weisen einen T-Score höher als -2,5 auf und leiden somit per definitionem nicht an einer Osteoporose. 12% der Frauen bzw. 18% der Männer zeigen sogar normale Knochendichtewerte (T-Score >-1) [79]. Deren Frakturrisiko wurde durch die DXA folglich nicht erkannt, was deutlich zeigt, dass der T-Score der DXA trotz aller Vorteile für Diagnosestellung und Therapieindikation hinsichtlich Limitationen und Auswertungsprobleme auch kritisch betrachtet werden muss. Diese Probleme verschärfen sich in der geriatrischen Patientengruppe.

1.7.1 Eingeschränkte Auswertbarkeit an der LWS

Insbesondere bei geriatrischen Patienten ist die DXA-Messung an der lumbalen Wirbelsäule oft nicht verwertbar. Durch die mit dem höheren Alter steigende Prävalenz von z.B. degenerativen Veränderungen der Wirbelsäule kommt es bei dieser Patientengruppe häufig zu fälschlicherweise erhöhten Knochendichtewerten in der DXA (vgl. Abbildung 3) [80].

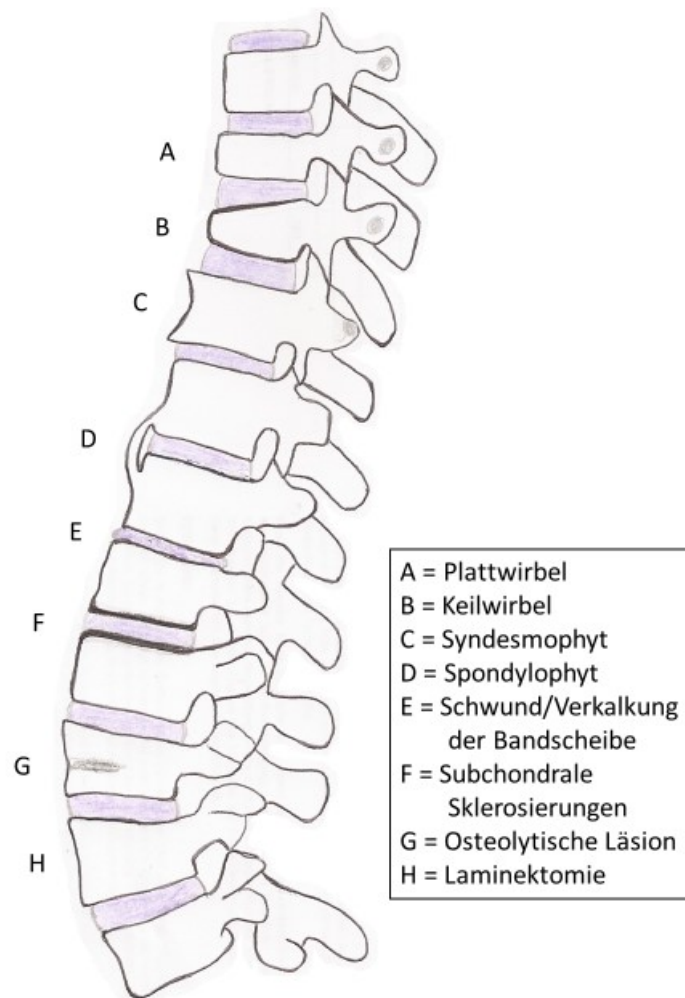


Abbildung 3: Skizze der Wirbelkörperveränderungen, die in der DXA zu einer Veränderung der BMD führen können. A-F können die BMD fälschlicherweise erhöhen, G-H können in einer falsch-niedrigen BMD resultieren.

Osteophyten (Spondylophyten oder Syndesmophyten), Endplattensklerose, Wirbelkörperfrakturen (Höhenminderungen in Form von Platt-, Fisch- oder Keilwirbeln) oder der Schwund der Bandscheiben bzw. kalzifizierte Bandscheiben erhöhen die BMD und den Knochenmineralgehalt (BMC) der betroffenen Wirbel fälschlicherweise, selbst bei nur geringen Veränderungen. Laminektomien oder osteolytische Läsionen hingegen können in einer falsch-niedrigen BMD resultieren [81]–[83].

Verstärkte Lordosen, Kyphosen und Skoliosen durch nicht selten auftretende Fehlpositionierung reduzieren die gemessene Knochendichte um bis zu 17% bei verstärkten Lordosen/Kyphosen bzw. 10% bei verstärkter Skoliose [84]. Neben Problemen bei der Positionierung treten Fehler durch falsch identifizierte und falsch ausgewertete Wirbelkörper auf, ebenso durch internale und externale Artefakte wie Gallensteine, Knochenläsionen, ausgeprägten Kalzifizierungen der Aorta bzw. Gefäßsklerosen, Kontrastmittel, OP-Clips oder durch Überlagerungen von nicht ausgezogenen metallhaltigen Kleidungsstücken o.Ä. [83], [85]. Diese Veränderungen können so massiv den Knochen-

dichtewert verfälschen, sodass gemäß Leitlinie der International Society for Clinical Densitometry (ISCD) diese Wirbelkörper von der Auswertung ausgeschlossen werden müssen [7], [43].

1.7.2 Fehlerquellen bei Messung an der Hüfte

Wenngleich die Knochendichtemessung am proximalen Femur deutlich weniger von degenerativen Veränderungen betroffen ist, können auch hier Falschpositionierungen, eine suboptimale Rotationen des Femurs, Artefakte wie Knochenmetastasen oder eine schlecht festgelegte Auswertungsbox um den Oberschenkelhals, die sog. Region of Interest (ROI), zu falschen Ergebnissen führen [83], [85]. Die American Association of Clinical Endocrinologists empfiehlt in ihrer Leitlinie anfangs beide Hüften zu vermessen, um Fehlklassifizierungen zu vermeiden und im Falle von Frakturen oder Hüftkopprothesen einen Referenzwert z. B. für eine Verlaufskontrolle zu haben. Nach beidseitigem Gelenkersatz ist zudem gar keine DXA am Femur mehr möglich [42].

1.7.3 Allgemeine Fehler und Limitationen der DXA

Generell unterliegt die DXA an beiden gängigen Messorten dem Einfluss von erhöhtem Körperfett, was den gemessenen Knochendichtewert verfälschen kann und zu einen um 5-10 % erhöhten Präzisionsfehler führt [86]. Unabhängig davon liegt der Präzisionsfehler für Messungen an der Wirbelsäule bei 5,3 %, an der Hüfte bei 6,5 % [87], wobei eine türkische Studie von sehr hohen allgemeinen Fehlerraten von knapp 32 % für DXA-Messungen an der Wirbelsäule und 49 % am proximalen Femur berichtete [88].

Die Messmethode der DXA bildet allerdings nur zweidimensional die Knochenmasse pro Fläche (aBMD) ab, was es unmöglich macht, die tatsächliche Knochendichte zu erfassen oder Aussagen über die dreidimensionale Knochenmikrostruktur zu treffen [89]. Ebenso kann die DXA nicht zwischen den kortikalen und der trabekulären Anteilen des Knochens unterscheiden [90]. Der Mineralgehalt des Knochens ist zudem abhängig von Knochen- aber auch Körpergröße und wird gerade bei kleineren Patienten leicht überschätzt, bei großen und schlanken Personen hingegen unterschätzt [91].

Um die verfälschenden degenerativen Veränderungen, vor allem an der Wirbelsäule, zu erkennen und die fälschlicherweise erhöhte Knochendichte korrigieren zu können, müssten zumindest die älteren Patienten an der Wirbelsäule geröntgt werden, was zu einer zusätzlichen Strahlenbelastung und zu erhöhtem Aufwand und Kosten führt [80].

1.8 Alternative pQCT

Vor dem Hintergrund dieser genannten Limitationen der DXA gerade bei geriatrischen Patienten stellt sich die Frage, ob durch eine andere Methode zur Knochendichtemessung die Einschätzung des Frakturrisikos bei dieser Altersgruppe ergänzt werden könnte.

Eine alternative Möglichkeit zur Bestimmung der Knochendichte und daraus resultierend des Frakturrisikos ist die periphere quantitative Computertomographie (pQCT) am distalen Unterarm. Hierbei wird in für den Patienten bequemer sitzender Haltung am Radius die Knochendichte bestimmt (s. Abbildung 4). Diese wird hierbei nicht pro Fläche wie bei der DXA, sondern dreidimensional volumetrisch erfasst in Milligramm pro Kubikzentimeter. Dabei bleibt sie von der Größe des Patienten unbeeinflusst [92].

Neben der Knochendichte trägt auch die Knochenstruktur wesentlich zur Stärke des Knochens bei und ist durch die Osteoporose verändert [1]. Diese lässt sich ebenfalls mit der pQCT untersuchen. Zudem kann neben der Messung der totalen Knochendichte zwischen den trabekulären und kortikalen Knochenanteilen unterschieden werden. Die trabekulären Knochenanteile sind metabolisch deutlich aktiver, wodurch Veränderungen aber auch Therapieerfolge früher erkannt werden können. Der Aufbau des Radius erlaubt an den üblichen Messpositionen neben der Bestimmung der gesamten Knochendichte in derselben Messung auch die Bestimmung sowohl der trabekulären als auch der kortikalen Knochendichte [93], [94].

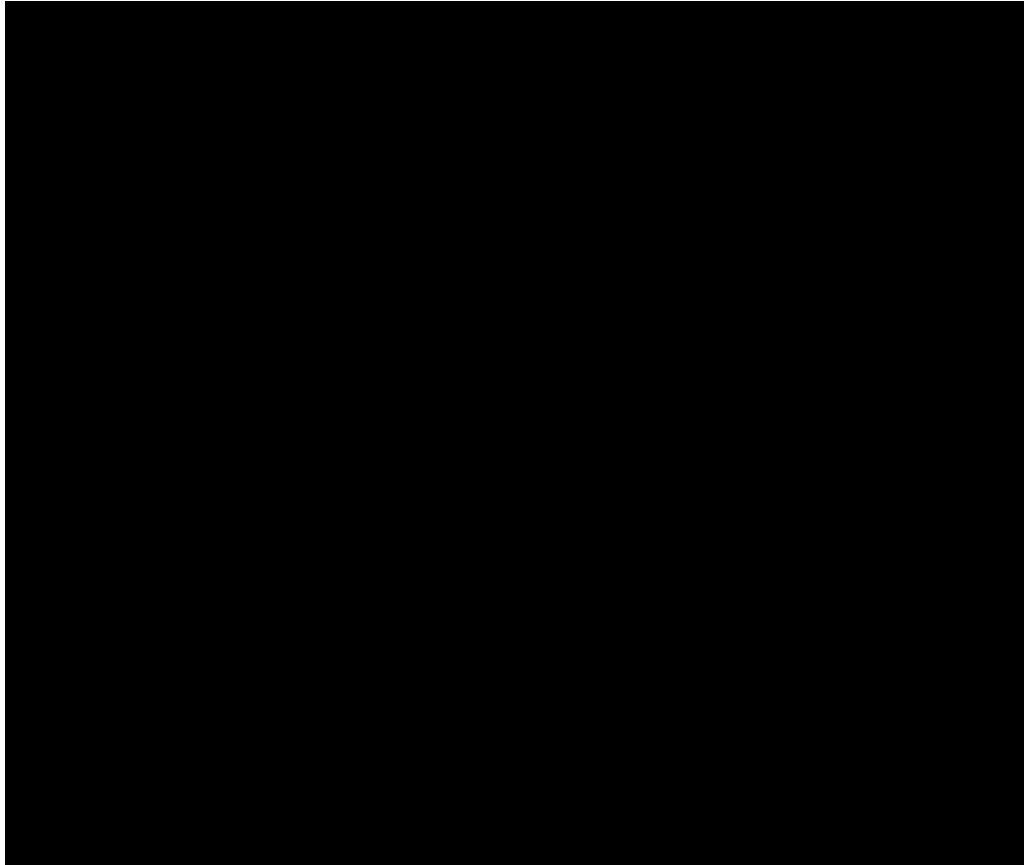


Abbildung 4: Messung der Knochendichte mittels pQCT in sitzender Position am Unterarm

Die Messung am Unterarm bietet sich nicht nur aufgrund der einfachen Positionierung des Patienten an. Nur wenig Gewebe, welches die Präzision beeinflussen könnte, umgibt hier die Knochen. Gleichzeitig werden die Gonaden an dieser peripheren Stelle kaum gegenüber der Strahlung exponiert, wobei angemerkt werden muss, dass generell die Strahlenbelastung der pQCT als vernachlässigbar gilt [94], [95]. Die effektive Organdosis des Knochenmarks für eine Messung beträgt $0,22 \mu\text{Sv}$. Auf einem Stuhl in ca. 40 cm Entfernung sitzend, beträgt die Ortsdosis während des CT-Scans nur noch $0,02 \mu\text{Sv}$ [96]. Zudem ist es verhältnismäßig günstig. Es benötigt nur wenig Platz, ist in einem gewissen Rahmen mobil und einfach zu benutzen [94], [97]. Eine wichtige Limitation der pQCT ist allerdings in der eingeschränkten Verfügbarkeit zu sehen. Nur wenige Zentren besitzen ein solches Gerät, während die DXA mittlerweile vielerorts vorhanden ist [94]. Denn neben der Kalkulation der Frakturrisiken sind zur Diagnose und zur Stellung der Therapieindikation nur die mit der DXA berechneten T-Scores empfohlen, Werte der pQCT hingegen momentan nicht [1].

Ein großer Vorzug dieser Messmethode ist aber, dass hier die Knochendichte nicht durch degenerative Veränderungen beeinflusst wird, ganz im Gegensatz zur DXA der Wirbelsäule, was gerade bei der geriatrischen Klientel ein erhöhtes Frakturrisiko verschleiern könnte (vgl. Kapitel 1.7.1) [80]. Stattdessen wird der interessierende Bereich ohne relevante Überla-

gerungen durch ossäre oder extraossäre Kalzifikationen erfasst, sodass diese, das Messergebnis verzerrende, Einflussfaktoren vermieden werden können. Ohne aufwendige Verfahren, wie die separate Beurteilung der Wirbelsäule und nachfolgend das Ausschließen betroffener Wirbelkörper, ist hier die Bestimmung der Knochendichte möglich.

Wie bereits beschrieben, weisen sarkopene Patienten eine erhöhte Neigung zu Stürzen auf und ein solcher Sturz kann in einer osteoporotischen Fraktur enden [75]. Die Sarkopenie ist zudem selbst unabhängig mit Frakturen assoziiert [5]. Osteosarkopene Patienten sind im Mittel älter und leiden an einem erhöhtem Frakturrisiko [78]. Gerade bei geriatrischen Patienten ebenso die Muskulatur zu analysieren, ist also nicht nur im Hinblick auf die Sarkopenie, sondern auch für die Frakturvorhersage von großer Bedeutung. Mit einer pQCT-Messung lässt sich in derselben Messung gleichzeitig auch die Muskeldichte und die Muskelquerschnittsfläche am Unterarm bestimmen. Um die Muskulatur einschätzen zu können, ist ohne pQCT ein zusätzlicher DXA-Ganzkörperscan (oder eine noch teurere und zeitaufwendigere Aufnahme mittels Magnetresonanztomographie (MRT)) nötig, was einen deutlichen finanziellen und zeitlichen Mehraufwand bedeutet und im klinischen Alltag daher deutlich seltener durchgeführt wird. Wieder würde der Patient einer zusätzlichen Strahlenbelastung ausgesetzt werden. Außerdem ließe sich mit einer Ganzkörper-DXA-Messung nur die Muskelmasse, nicht aber die Muskelqualität beurteilen. Neben der Knochendichte ohne zusätzliche Untersuchungen auch die Muskulatur am Unterarm beurteilen zu können, ist also ein weiterer Vorteil der pQCT [53].

2 Fragestellung und Zielsetzung

Die Therapie einer osteoporotischen Fraktur ist kostspielig, restitutio ad integrum vor allem bei Hüftfrakturen selten und die Lebensqualität danach häufig gemindert. Früherkennung zur Frakturprävention ist daher gerade hier von Nöten. Die DXA hat sich als Goldstandard zur Diagnostik und als Basis für die Therapieentscheidung der Osteoporose etabliert. Denn die Knochendichte ist ein wichtiger Faktor zur Bestimmung des individuellen Frakturrisikos. Gerade bei geriatrischen Patienten sind allerdings zahlreiche Limitationen und Auswertungerschwernisse zu beachten. Gleichzeitig scheint die Muskulatur vor den Erkenntnissen auf dem Gebiet der Sarkopenie immer relevanter zur zusätzlichen Einschätzung des Frakturrisikos bei älteren Patienten zu werden. Mit der pQCT am distalen Radius kann in sitzender Haltung mit einer einzigen Messung sowohl die Knochendichte als auch die Muskelquerschnittsfläche ohne wesentliche Beeinflussung durch degenerative Prozesse bestimmt werden.

Es gibt bereits einige Studien, die versuchen zu analysieren, inwiefern Knochendichtewerte gemessen mit der pQCT im Vergleich zur DXA zur Frakturvorhersage geeignet sind, jedoch zeigen sich die Ergebnisse widersprüchlich (vgl. Tabelle 5 in Kapitel 5.3). Außerdem wurde äußerst selten der Fokus speziell auf die geriatrische Patientengruppe ab 65 Jahren oder gar auf hochaltrige Patienten gelegt. In welchem Maße die Muskelfläche gemessen mit der pQCT zur Vorhersage von MF geeignet ist, wurde zudem bisher nicht untersucht.

Somit sollte mit dieser Studie die Assoziation der Knochendichtewerte gemessen mit pQCT und DXA sowie der Muskelfläche mit aufgetretenen Major Fractures speziell bei älteren Menschen untersucht werden. Primäre Fragestellung war es, ob die pQCT im geriatrischen Patientenkollektiv über 65 Jahren in seiner Assoziation mit MF der DXA ebenbürtig oder überlegen sein könnte. Zusätzlich sollte herausgefunden werden, ob sich bei der Analyse der alten (65-75 Jahre) und der hochaltrigen (>75 Jahre) Patienten im Hinblick auf Frakturassoziationen Unterschiede ergeben. Im Zuge dessen sollte zusätzlich zur herkömmlichen Betrachtung der Knochendichte die Muskelfläche als Frakturprädiktor untersucht werden.

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass sowohl die Knochendichte als auch die Muskelfläche, gemessen mit der pQCT, signifikant und unabhängig von den verschiedenen Einflussfaktoren mit den Frakturen bei geriatrischen Patienten assoziiert sind und dass vor allem die Knochendichte der DXA-LWS gerade bei den hochaltrigen Patienten keine Sensitivität für vorherige Frakturen aufweist.

Als abhängige Variable wurden die Major Fractures gewählt, da ihnen in Bezug auf Häufigkeit, Funktionseinschränkungen und soziale Belastung die meiste Bedeutung zukommt und somit die Assoziation von Messwerten zu ihnen besonders interessant ist.

3 Material und Methoden

3.1 Die Stichprobe

168 ältere Patienten waren Teil dieser Studie. Die Studienpopulation bestand dabei aus 145 Frauen und 23 männlichen Teilnehmern, wobei das Durchschnittsalter 76,3 Jahre betrug ($\pm 6,5$ Jahre), der jüngste Patient war 65, der Älteste 97 Jahre alt. Alle waren Patienten der medizinischen Klinik und Poliklinik IV des Universitätsklinikums München, wobei entweder in der Ambulanz des osteologischen Schwerpunktzentrums (OSZ) oder stationär auf der akutgeriatrischen Station eine osteoporotische Basisdiagnostik stattfand. Im Rahmen dieser Abklärung sind von den Patienten DXA-Aufnahmen der Lendenwirbelsäule und/oder des proximalen Femurs angefertigt worden. Zudem wurden verschiedene Laborwerte, wie der 25-OH-Vitamin D3-Spiegel, Albumin, Calcium sowie das Eiweiß korrigierte Calcium, Phosphat und CRP bestimmt. Die Teilnehmer wurden gebeten, einen Fragebogen auszufüllen, um das individuelle Osteoporose- bzw. Frakturrisiko einschätzen zu können. Um speziell Aussagen über geriatrische Patienten treffen zu können, wurden 65 Jahre als Mindestalter zur Studienteilnahme festgelegt. Zusätzlich sind sieben Patienten aus der ursprünglichen Studiengruppe von 175 Teilnehmern ausgeschlossen worden, da keine Daten oder Angaben zu vorherigen Frakturen vorhanden waren. Abgesehen davon wurden keine weiteren Ausschlusskriterien angewandt. Alle Teilnehmer wurden über die Studie aufgeklärt und ihr Einverständnis zur Teilnahme eingeholt.

3.2 Untersuchung der Patienten und Erfassung weiterer Daten

3.2.1 Allgemeine Methodik

Im Rahmen der studienspezifischen Patientenuntersuchung wurden verschiedene Parameter durch eine pQCT-Aufnahme am distalen Unterarm sowie durch die Anamnese und körperliche Untersuchung erhoben. Die Körpergröße wurde mit einem wandständigem Stadiometer und das Gewicht mit einer mechanischen Standwaage gemessen, daraus wurde anschließend der BMI berechnet. Der Vitamin D3-Spiegel wurde im klinikinternen endokrinologischen Labor im Rahmen der allgemeinen Blutuntersuchung bestimmt. Risikofaktoren für osteoporotische Frakturen wurden auch mithilfe des erwähnten Fragebogens ermittelt. Zudem wurde im persönlichen Interview die körperliche Betätigung (gemessen als zusätzlicher Kalorienverbrauch pro Woche) abgefragt. Die Gesamtdauer (D) einer bestimmten Aktivität pro zwei Wochen in Minuten wurde mit dem jeweiligen Intensitätsfaktor multipliziert. Über die Formel $\frac{1}{2} D$ wurde dann der Verbrauch an Aktivitätskalorien pro Woche berechnet. Diese Berechnungen beruhen auf einer Kurzversion des Minnesota Leisure Time Activity Questionnaire [98]. Die hierfür verwendete

Tabelle ist unter Angabe der verschiedenen Intensitätsfaktoren je Aktivität in Anhang 6 dargestellt. Den Ablauf der Rekrutierung der Teilnehmer über die Untersuchung und pQCT-Messung bis zur letztendlichen Aufnahme in die Studiengruppe, die dann statistisch ausgewertet wurde, zeigt Abbildung 5 schematisch.

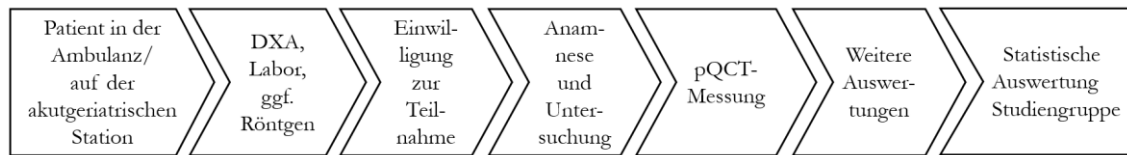


Abbildung 5: Schema über den Ablauf der Datenerfassung und die Untersuchung der Studienteilnehmer

„Anamnese und Untersuchung“ umfasst die Bestimmung von Gewicht und Körpergröße, die Erfragung von Risikofaktoren für osteoporotische Frakturen (vgl. Anhang 7-8), die bisherige Frakturanamnese (auch mittels Arztbriefen, Röntgenbildern) und die Bestimmung der körperlichen Aktivität. Unter „Weitere Auswertungen“ fällt die Berechnung der BMD und der T-Scores der DXA an der LWS sowie die Einteilung der Wirbelkörperfrakturen nach Genant.

3.2.2 Knochendichtemessung mit pQCT

Bei allen Patienten wurde eine Knochendichtemessung am Unterarm mit der pQCT Stratec XCT 2000 (Pforzheim, Germany) durchgeführt. Als Grundlage für die Entscheidung, ob eine Knochendichtemessung im individuellen Fall gerechtfertigt ist, wurden die Empfehlungen der rechtfertigenden Indikationen der bayerischen Landesärztekammer verwendet (s. Anhang 1). Hierbei wurde immer die dominante Seite untersucht. Im Falle einer dort vorausgegangenen Fraktur oder eines Metallimplantats wurde der kontralaterale Arm vermessen. Von jedem Patienten waren somit von einem Unterarm Daten vorhanden. Nach einem Orientierungsscan wurde als Leitstruktur die distale Gelenkfläche des Radius identifiziert und darauf die Referenzlinie positioniert. Bei 4 % und bei 66 % Ulnalänge (berechnet jeweils vom distalen Ende des Radius aus) wurden zwei Scans durchgeführt (Abbildung 6) und mit der vom Hersteller bereitgestellten Software ausgewertet (Abbildung 7). Hierbei wurde eine Schwelle von 280 mg/cm^3 zur Differenzierung zwischen Knochen und Weichteilgewebe und von 40 mg/cm^3 zur Unterscheidung von Muskel und Fett genutzt [96].

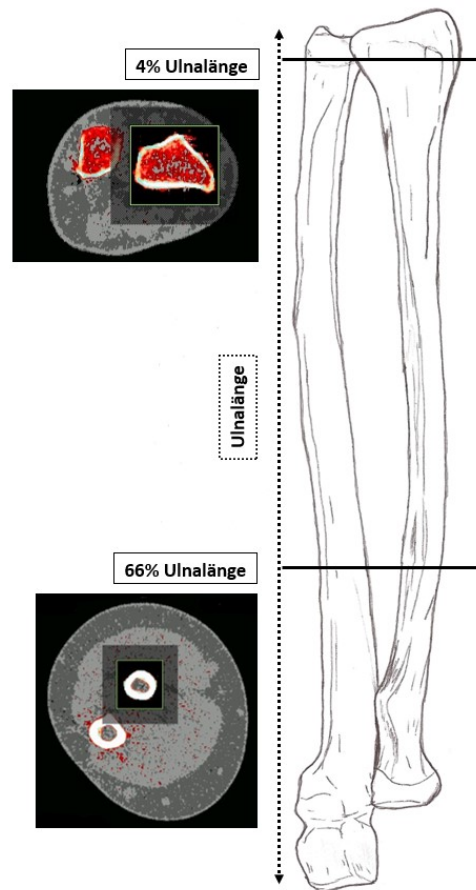


Abbildung 6: Messpunkte der pQCT am peripheren Unterarm

Die Ulnalänge wird zwischen dem Processus styloideus ulnae und dem Olecranon gemessen. Nach der Positionierung in der pQCT erfolgt ein Übersichtsscan an der distalen Gelenkfläche des Radius, um die genauen Messpunkte bestimmen zu können. Dann wird bei 4 % Ulnalänge sowie bei 66 % Ulnalänge je eine Messung durchgeführt.

Es war möglich von 165 Patienten die Knochendichte und von 167 Patienten die Muskelfläche (muscle area, MA) zu bestimmen. Drei Messungen der Knochendichte und eine Messung der Muskelfläche konnten aufgrund von Bewegungsartefakten oder der Unmöglichkeit, den Teilnehmer vor dem pQCT-Gerät zu positionieren, nicht ausgewertet werden.



Abbildungung 7: Ausgabe der pQCT-Messergebnisse am distalen Unterarm

In der ersten Spalte liegt die ROI um den distalen Radius, TOTDEN1 bezeichnet die totale Knochendichte, TrabDichte1 die trabekuläre Knochendichte. In der mittleren Spalte liegt die ROI ebenfalls um den Radius, allerdings ist dieser Schnitt an den proximalen Teil des Radius gelegt. Die kortikale Fläche ist unter CRTDEN2 abzulesen. In der rechten Spalte wird am proximalen Unterarm die Muskelfläche bestimmt.

3.2.3 Auswertung der DXA Knochendichte und Evaluation der Frakturen

Im Rahmen der Basisdiagnostik erhielten die Patienten eine Messung der Knochendichte mittels DXA. Nach Möglichkeit erfolgte diese Aufnahme sowohl an der LWS als auch an einem Femur. Die Mehrheit der Aufnahmen erfolgte in der Radiologie des Klinikums, ein Teil der Patienten brachte aber auch eine extern durchgeführte Aufnahme mit. Die Ergebnisse der DXA-Messungen lagen von 163 Patienten vor, bei vier Patienten waren aufgrund auswärtiger Messung lediglich T-Scores und keine absoluten BMD-Werte vorhanden.

Aus den Ergebnissen der DXA wurde der Durchschnitt der absoluten Knochendichte und der T-Scores der Lendenwirbelkörper (LWK) 1-4 gemäß ISCD und DVO berechnet und dieser Wert für die weiteren statistischen Auswertungen genutzt [1], [7], [43]. Hierzu wurde ein Wirbelkörper, der um einen T-Score >1 von den benachbarten Wirbelkörpern abwich, von der Auswertung ausgeschlossen und der T-Score bzw. die Dichte LWK1-LWK4 aus den verbleibenden Wirbelkörpern berechnet. Bei weniger als zwei verbleibenden Wirbelkörpern war eine Berechnung des T-Scores/der Dichte nicht aussagekräftig möglich, sodass in einem solchen Falle kein gültiger Wert der DXA der LWS vorhanden war. Dies war bei insgesamt elf DXA-Messungen an der Wirbelsäule der Fall. Von der Aufnahme der femoralen DXA wurde die Knochendichte bzw. der T-Score des Gesamtfemur (Ges.

Femur) sowie des Femurhalses direkt verwendet. Ein T-Score $\leq -1,0$ wurde als Osteopenie gewertet, ab einem T-Score von kleiner $-2,5$ wurde eine Osteoporose (mit/ohne Fraktur) diagnostiziert.

Je nach Anamnese und klinischen Beschwerden wurde bei den Patienten zusätzlich zur Knochendichtemessung auch eine Röntgenaufnahme der Brust- und Lendenwirbelsäule durchgeführt, um Wirbelkörperfrakturen diagnostizieren zu können. Diese Frakturen wurden radiographisch entsprechend der semiquantitativen Methode nach Genant als erst- bis drittgradig eingeteilt, wobei ein Wirbelkörper ab einem Höhenverlust von $\geq 20\%$ der Wirbelkörperhöhe als Fraktur 1. Grades gewertet wurden, Grad 2 stellten Frakturen mit einem Höhenverlust von 25-40% und drittgradige Frakturen wiesen einen Höhenverlust von mehr als 40% auf [26].

Alle Frakturen wurden sowohl anamnestisch als auch durch Röntgenbilder und Arztbriefe erfasst. Fragilitätsfrakturen bzw. Frakturen mit niedrigtraumatischem Unfallhergang, wurden in Major und Minor Osteoporotic Fractures eingeteilt [1]. Hierbei zählten mindestens erstgradige Frakturen der Wirbelkörper, proximale Femur- und Humerusfrakturen sowie Frakturen des Unterarmes zu den Major Osteoporotic Fractures. Alle anderen Fragilitätsfrakturen mit Ausnahme von Brüchen des Schädels, der Sprunggelenke, der Finger und der Zehen wurden als Minor Fracture gewertet [1], [32]. Gemäß den Major Fractures wurden die Patienten in Fälle (mindestens eine MF) und in eine Kontrollgruppe ohne MF eingeteilt.

Statistische Auswertung

Die Antworten aus den Fragebögen und die Ergebnisse der Untersuchungen und Tests wurden kodiert und anonymisiert in Excel gesammelt. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm IBM® SPSS® Statistics (Version 24.0). Zur deskriptiven Statistik wurden Mittelwerte und Standardabweichungen bzw. prozentuale Anteile bestimmt. Das Patientenkollektiv wurde zwischen der Gruppe mit mindestens einer Major Fracture und der Kontrollgruppe ohne MF verglichen. Um die verschiedenen Variablen in Bezug auf die Major Fractures zu vergleichen, wurden der t-Test für unabhängige Stichproben genutzt. Für die nominalskalierten Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test genutzt.

Mit Hilfe von binär logistischer Regression wurde bestimmt, wie gut die Knochendichte und die Muskelfläche, gemessen mit der pQCT, und die Knochendichte bzw. der T-Score der DXA mit Frakturen assoziiert sind. Als abhängige Variable wurde Major Osteoporotic Fracture (ja/nein) gewählt, als unabhängige Variablen wurden die BMD und der T-Score aus der DXA, die gesamte, trabekuläre und kortikale BMD erhoben mit der pQCT und die Muskelfläche untersucht. Alle unabhängigen Variablen wurden dann vereinheitlicht, indem durch die jeweilige Standardabweichung (SD) dividiert wurde. Daher sind nachfolgend die Odds Ratio (OR) bzw. Konfidenzintervalle pro Abnahme um eine SD angegeben. Um Confounder zu vermeiden und den Einfluss anderer Variablen zu erkennen, wurde in

verschiedenen logistischen Modellen zuerst für Alter und Geschlecht adjustiert. Im volladjustierten Modell wurde zusätzlich um BMI, Vitamin D3, körperliche Aktivität, Glukokortikoideinnahme, parenterale Hüftfrakturen und Stürze adjustiert. Zudem wurde auch die Assoziation in Bezug auf die verschiedenen MF (Wirbelkörper-, proximale Femur- und Unterarmfrakturen) untersucht. In einem letzten Schritt wurde die Berechnung der Frakturassoziation für zwei verschiedene Altersgruppen (> 75 Jahre und ≤ 75 Jahre) getrennt durchgeführt. Bei allen Analysen wurde ein p-Wert $\leq 0,05$ als statistisch signifikant betrachtet.

4 Ergebnisse

4.1 Demographische Daten

Insgesamt 168 kaukasische Patienten, wohnhaft im Süden Deutschlands, wurden in diese Studie eingeschlossen, davon waren 145 Personen (86,3%) weiblich. Dies spiegelt in etwa auch die Geschlechterverhältnisse in der Osteoporoseambulanz wider. Bei 103 Patienten (61,3%) wurde eine Osteoporose mit Fraktur diagnostiziert, bei 37 (22,0%) eine Osteoporose ohne Fraktur. 16 Patienten (9,5%) wiesen eine Osteopenie auf (vgl. Abbildung 8). Lediglich 12 Personen (7,1%) zeigten in der DXA keinen Hinweis auf eine verminderte Knochendichte.

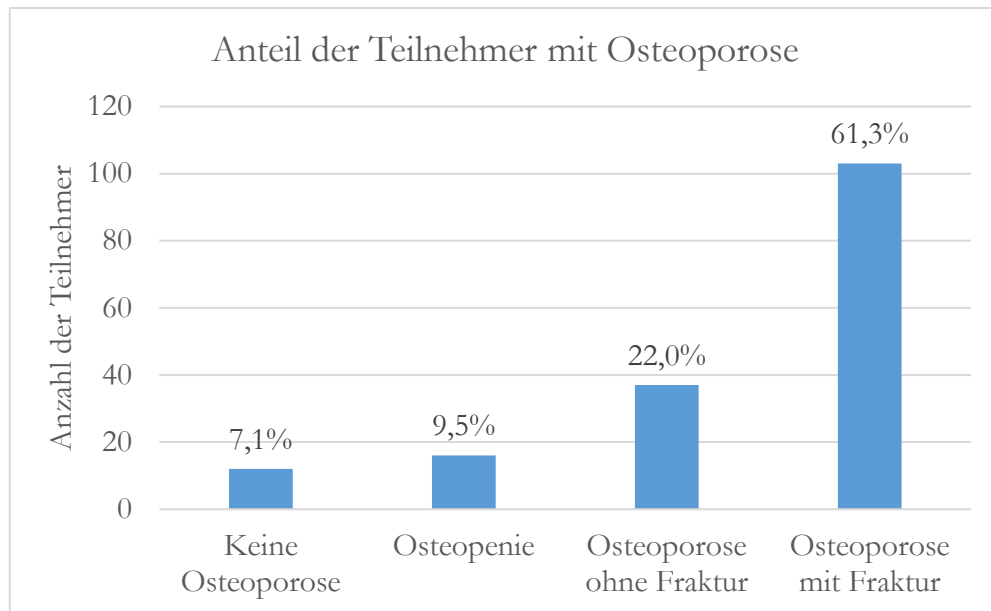


Abbildung 8: Häufigkeit der Osteoporose in der Studienkohorte

Insgesamt hatten 103 Personen bereits mindestens eine Fragilitätsfraktur erlitten. Frakturen von Schädel, Sprunggelenk, Zehen und Fingern wurden hierbei ausgenommen, da sie vermutlich nicht mit einer Osteoporose assoziiert sind [1], [32]. Hiervon waren bei 37 Patienten (35,9%) die Frakturen den Minor Osteoporotic Fractures und bei 92 (89,3%) den Major Osteoporotic Fractures zuzuordnen (s. Abbildung 9). Somit erlitten 92 der 168 (54,8%) mindestens eine Fraktur der Wirbelkörper, der Hüfte, des Unterarmes oder des proximalen Humerus.

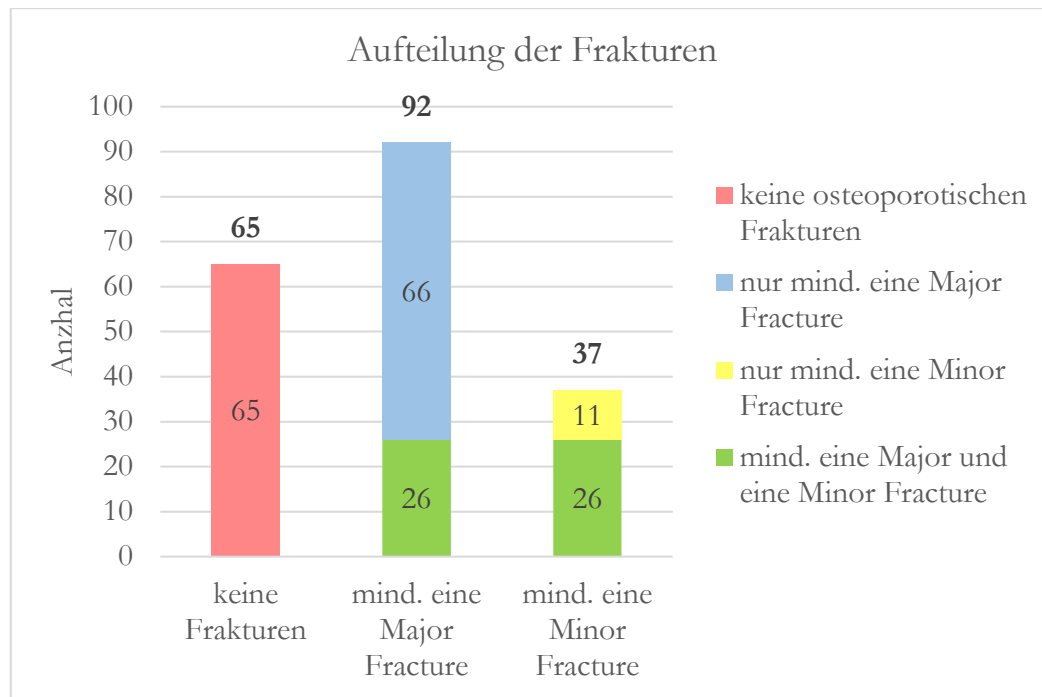


Abbildung 9: Aufteilung der Frakturen in Major und Minor Fractures

Die Patientencharakteristik sowie der Vergleich der Gruppe mit und ohne MF ist in Tabelle 1 zu sehen. Das Durchschnittsalter betrug 76,3 Jahre, wobei die Teilnehmer zwischen 65 und 97 Jahren alt waren. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ergaben sich bezüglich des Vitamin D3-Spiegels. Der mittlere T-Score der Patienten, die bereits eine MF erlitten hatten, war höher als -2,0. Damit zeigt sich zwar eine Tendenz eines niedrigeren Knochendichtewertes bei Patienten mit MF im Vergleich zu Patienten ohne MF (mittlerer T-Score >-1,8), allerdings erwies sich dieser Unterschied als nicht signifikant. Bei der totalen und trabekulären Knochendichte, gemessen mit der pQCT, hingegen unterschieden sich die Patienten mit Fraktur signifikant von der Kontrollgruppe. Alle anderen Variablen zeigten im t-Test keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 1 Patientencharakteristika der Studienkohorte und Vergleich zwischen den Patienten mit und ohne Fraktur

	Alle Patienten (n=168)	Major Fracture (n=92)	Keine Major Fracture (n=76)	p-Wert t-Test/ χ^2
Alter [Jahre]	76,3 (6,5)	75,6 (6,1)	77,1 (6,9)	0,155
Weiblich [%]	86,3	89,1	82,9	0,242*
BMI [kg/m ²]	25,3 (4,8)	25,3 (4,6)	25,5 (5,1)	0,791
Körperliche Aktivität [kcal]	1427 (1571)	1516 (1605)	1318 (1533)	0,417
Elterliche Hüftfraktur [%]	12,3	15,7	7,7	0,182*
Stürze im vergangenen Jahr [%]	19,0	24,3	11,8	0,083*
Glukokortikoid-Einnahme [%]	14,6	19,4	7,8	0,073*
Vitamin D3 [ng/ml]	30,3 (12,8)	33,7 (10,8)	26,3 (13,9)	<0,001
pQCT totale BMD [mg/cm ³]	242,4 (56,1)	228,7 (51,9)	259,0 (56,8)	<0,001
pQCT trabekuläre BMD [mg/cm ³]	150,3 (48,0)	136,2 (40,8)	167,1 (50,7)	<0,001
pQCT kortikale BMD [mg/cm ³]	1077,2 (58,0)	1076,5 (56,2)	1078,0 (60,4)	0,865
pQCT Muskelfläche [mm ²]	2684 (610)	2590 (621)	2798 (580)	0,028
DXA LWS BMD [g/cm ²] ¹	0,951 (0,184)	0,931 (0,175)	0,974 (0,192)	0,164
DXA Gesamtfemur BMD [g/cm ²]	0,793 (0,153)	0,776 (0,139)	0,810 (0,166)	0,172
DXA Femurhals BMD [g/cm ²]	0,771 (0,130)	0,753 (0,132)	0,789 (0,126)	0,084
DXA LWS [T-Score] ¹	-1,8 (1,5)	-1,9 (1,5)	-1,7 (1,5)	0,480
DXA Gesamtfemur [T-Score]	-1,7 (1,1)	-1,8 (1,0)	-1,6 (1,2)	0,227
DXA Femurhals [T-Score]	-1,9 (1,0)	-2,0 (1,0)	-1,8 (0,9)	0,166

Patientencharakteristika: Mittelwert (Standardabweichung), sofern nicht anders angegeben

p-Werte zwischen der Gruppe der Patienten mit und ohne Major Fracture wurden mit t-Test berechnet

* p-Werte wurden mittels χ^2 -Test berechnet

¹ Ausschluss von Wirbelkörper, die um >1 T-Score von den benachbarten WK abweichen (ISCD)

Für spätere Regressionsanalysen wurden die Patienten in zwei Altersgruppen ≤ 75 Jahre und > 75 Jahre aufgeteilt (vgl. Tabelle der Patientencharakteristik beider Altersgruppen in Anhang 9). So sollten Unterschiede zwischen den alten und den hochaltrigen Patienten untersucht werden. 91 Patienten waren dabei älter als 75 Jahre alt. Diese zwei Gruppen unterschieden sich bezüglich der körperlichen Aktivität und der Vitamin D3-Spiegel signifikant. So verbrauchten die Älteren weniger zusätzliche Kalorien durch Sport o. Ä. und wiesen niedrige Vitamin D3-Konzentrationen auf. Als nicht signifikant erwiesen sich hingegen beispielsweise die etwas häufigeren Stürze im Alter. Die Verteilung der MF ist in Abbildung 10 zu sehen. In der Gruppe der jüngeren Patienten hatten sich prozentual etwas häufiger Frakturen ereignet, dieser Unterschied stellte sich aber als nicht signifikant heraus,

sodass die beiden Gruppen bezüglich der Frakturen als vergleichbar angesehen werden können.

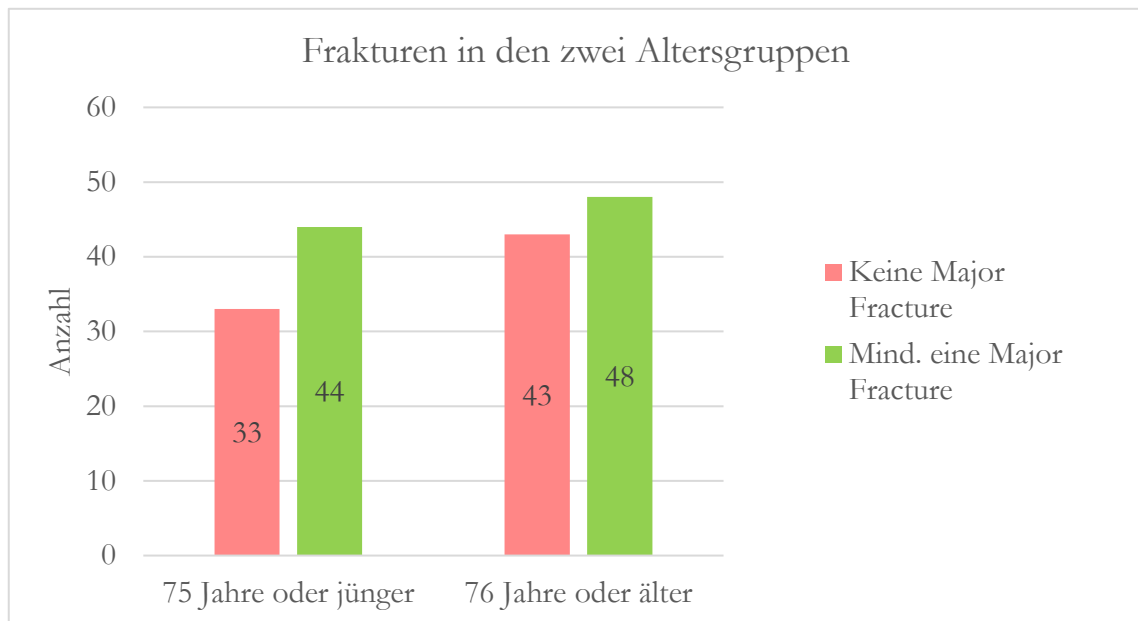


Abbildung 10: Häufigkeiten von Major Fractures in den beiden Altersklassen

4.2 Frakturdiskrimination

In den logistischen Regressionsmodellen sind die Assoziationen zwischen den MF (ja/nein) und den verschiedenen Parametern aus pQCT und DXA dargestellt. Die Odds Ratio pro Standardeinheit sowie die 95% Konfidenz-Intervalle (95% CI) in den verschiedenen Regressionsmodellen sind in Tabelle 2 zu sehen.

Tabelle 2 Assoziation zwischen Messungen mit pQCT/DXA und Major Fractures (logistisches Regressionsmodell der gesamten Stichprobe)

	Modell 1 OR (95 % CI)	Modell 2 OR (95 % CI)	Modell 3 OR (95 % CI)
pQCT totale BMD	1,801 (1,271 - 2,552) ***	1,967 (1,334 - 2,899) ***	2,243 (1,224 - 4,109) **
pQCT trabekuläre BMD	2,055 (1,433 - 2,946) ***	2,164 (1,462 - 3,202) ***	2,195 (1,237 - 3,895) **
pQCT kortikale BMD	1,027 (0,756 - 1,395)	1,050 (0,767 - 1,439)	1,146 (0,724 - 1,815)
pQCT Muskelfläche	1,426 (1,032 - 1,970) *	1,867 (1,127 - 3,093) *	2,378 (1,115 - 5,071) *
DXA LWS BMD	1,272 (0,906 - 1,785)	1,246 (0,875 - 1,774)	1,441 (0,801 - 2,593)
DXA Ges. Femur BMD	1,254 (0,906 - 1,737)	1,254 (0,879 - 1,790)	1,289 (0,747 - 2,225)
DXA Femurhals BMD	1,331 (0,960 - 1,845)	1,372 (0,965 - 1,951)	1,501 (0,903 - 2,497)
DXA LWS T-Score	1,127 (0,810 - 1,568)	1,110 (0,792 - 1,555)	1,184 (0,694 - 2,019)
DXA Ges. Femur T-Score	1,218 (0,885 - 1,678)	1,233 (0,882 - 1,722)	1,124 (0,683 - 1,852)
DXA Femurhals T-Score	1,253 (0,910 - 1,726)	1,300 (0,932 - 1,813)	1,339 (0,830 - 2,160)

Ergebnisse sind als Odds Ratio pro SD und 95 % Konfidenzintervall angegeben

Modell 1: unadjustiert

Modell 2: adjustiert für Alter und Geschlecht

Modell 3: adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Vitamin D3, elterliche Hüftfrakturen, Stürze im letzten Jahr, Glukokortikoideinnahme und körperliche Aktivität

Statistisch signifikante Ergebnisse: *=p-Wert $\leq 0,05$, **=p-Wert $\leq 0,01$, ***=p-Wert $\leq 0,001$

Im unadjustierten Modell waren die trabekuläre pQCT BMD (OR 2,055; 95 % CI 1,433-2,946) und die gesamte pQCT BMD (OR 1,801; 95 % CI 1,271- 2,552) am besten ($p \leq 0,001$) dazu geeignet, zu unterscheiden, ob ein Patient bereits eine Major Fracture erlitten hat. Und auch die Muskelfläche (MA) war signifikant ($p=0,031$) bei einer OR von 1,426 (95 % CI 1,032-1,970) mit MF assoziiert.

Alle der DXA entstammenden Dichtewerte (LWS, Gesamtfemur und Femurhals) ebenso wie die entsprechenden T-Scores zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit den MF. Am besten schnitt hier noch die Knochendichte gemessen am Femurhals ab (OR 1,331; 95 % CI 0,960-1,845), wobei dies mit einem p-Wert von 0,087 kein signifikantes Ergebnis darstellte. Alle anderen Parameter der DXA stellten sich noch weniger als signifikant assoziiert heraus.

4.2.1 Berücksichtigung verschiedener Variablen

Auch nach Adjustierung um Alter und Geschlecht blieben diese Zusammenhänge in vergleichbarer Intensität bestehen. So waren trabekuläre pQCT BMD (um Alter und Geschlecht adjustierte OR 2,164; 95 % CI 1,462-3,202) und die gesamte BMD (OR 1,967; 95 % CI 1,334-2,899) signifikant mit $p \leq 0,001$ mit Frakturen assoziiert. Auch bei der MA mit einem p-Wert von 0,015 und einer OR von 1,867 (95 % CI 1,127-3,093) erwies sich diese Assoziation als signifikant.

Das ausführliche Modell sollte möglichst viele potentielle Einflussvariablen oder Confounder abdecken. Daher wurde neben Alter und Geschlecht auch um BMI, Vitamin D3 und körperliche Aktivität sowie um die mittels Fragebogen erhobenen dichotomen Variablen - Hüftfraktur mindestens eines Elternteiles, Stürze im vergangenen Jahr oder Einnahme von Glukokortikoiden - adjustiert. Hierbei stellten sich wiederum die trabekuläre und die gesamte pQCT BMD als signifikant mit MF zusammenhängend heraus (trab. OR 2,195; 95% CI 1,237-3,895; $p=0,007$ bzw. tot. OR 2,243; 95% CI 1,224-4,109; $p=0,009$). Ebenso war die Muskelfläche signifikant ($p=0,025$) mit MF assoziiert (OR 2,378; 95% CI 1,115-5,071), während hingegen kein einziger mit der DXA erhobenerer Wert eine signifikante Assoziation aufwies.

4.2.2 Aufteilung nach verschiedenen Major Fractures

Um auch Aussagen über die Zusammenhänge der Parameter aus pQCT bzw. DXA mit den einzelnen unterschiedlichen Major Fractures treffen zu können, wurden diese im Folgenden separat analysiert. In dieser Studie waren die häufigsten MF Wirbelkörperbrüche bei 66 Patienten (39,3% aller Patienten hatten mindestens eine Wirbelkörperfraktur), gefolgt von Unterarmfrakturen bei 31 Patienten (18,5% aller Patienten). Es hatten mit 16 Patienten insgesamt 9,5% aller Patienten mindestens eine Fraktur des proximalen Femurs erlitten. Im Anbetracht der niedrigen Anzahl an proximalen Femurfrakturen wurden dieser Frakturtyp nicht weiter nach Schenkelhalsfrakturen und pertrochantären Frakturen unterteilt. Lediglich 11 Patienten (6,5%) hatten eine proximale Humerusfraktur, sodass diese Frakturuntergruppe aufgrund der geringen Anzahl an Frakturen und der im Vergleich zu Femurfrakturen untergeordneten Relevanz nicht als Unterklasse im Detail untersucht wurde.

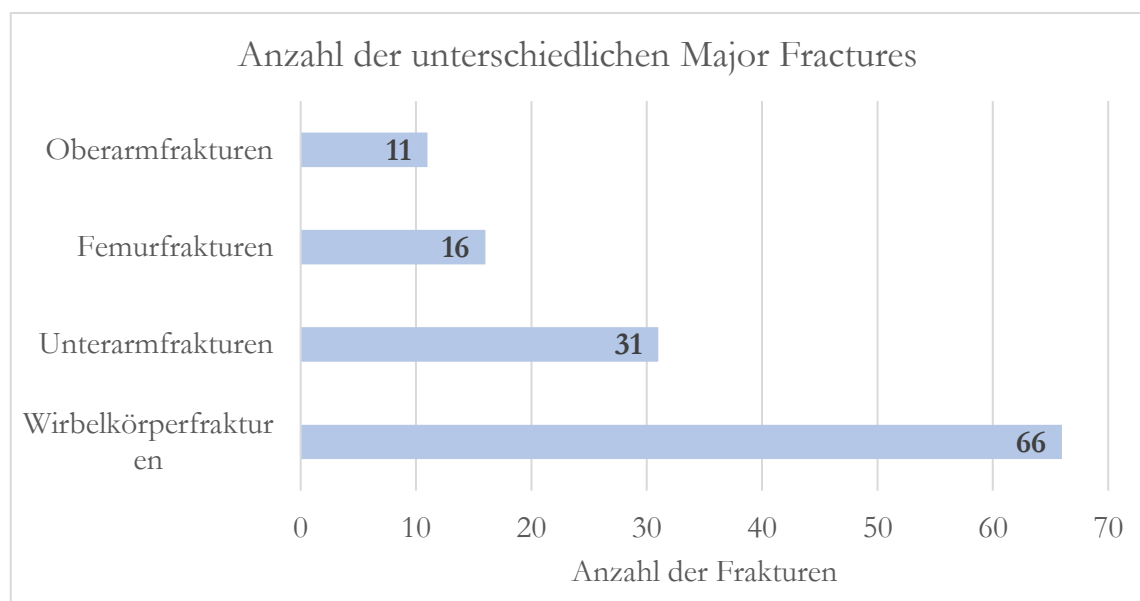


Abbildung 11: Anzahl der unterschiedlichen Major Fractures

Bezüglich der beiden Altersgruppen $>/< 75$ Jahre ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit der verschiedenen MF. Allerdings traten 54,8% aller distaler Radiusfrakturen (DRF) bei Patienten auf, welche höchstens 75 Jahre alt waren. Bei den Wirbelkörperfrakturen (WKF) waren je 50% der Frakturen den Jüngeren, 50% den Älteren zuzuordnen. Mit 62,5% war die Mehrheit der Patienten mit proximalen Femurfrakturen über 75 Jahre alt.

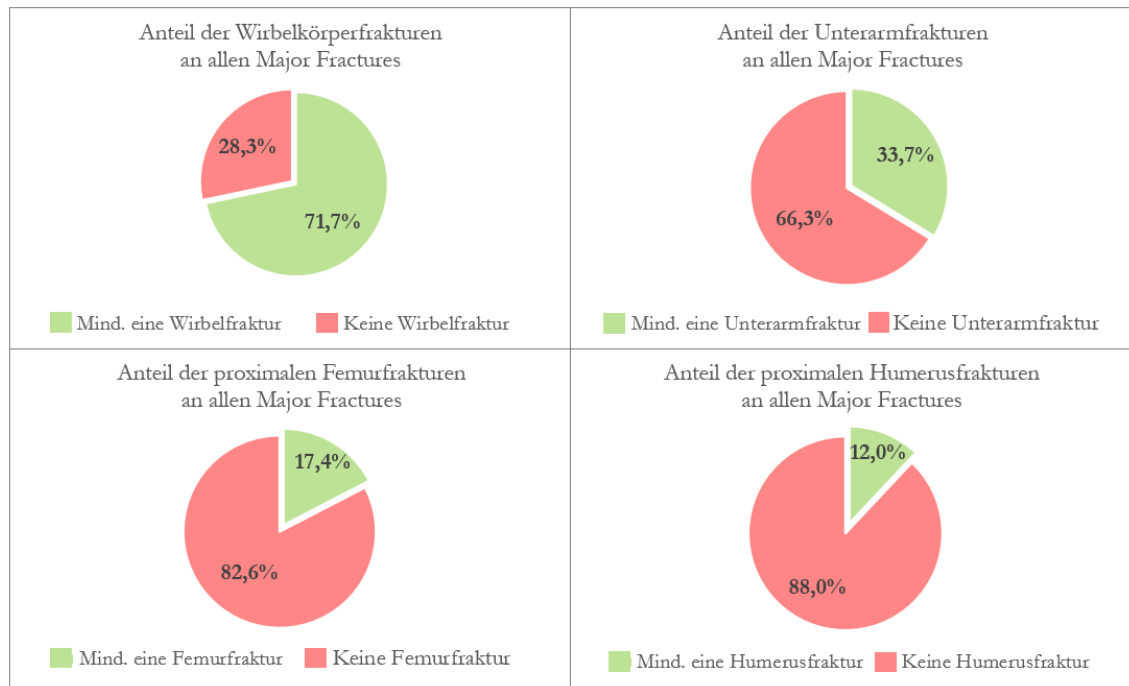


Abbildung 12: Prozentualer Anteil der vier verschiedenen Major Fractures an den Frakturen der 92 Patienten mit MF.

Alle Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt. Im unadjustierten Modell zeigte sich die kortikale pQCT BMD signifikant ($p=0,010$) mit Hüftfrakturen assoziiert (OR 1,923; 95% CI 1,171- 3,160). Aber auch die Dichte des Gesamtfemurs aus der DXA war ebenso wie der korrespondierende T-Score signifikant mit Hüftfrakturen assoziiert (BMD: $p=0,048$; OR 1,923 95% CI 1,007-3,674; T-Score: $p=0,028$; OR 1,896; 95% CI 1,036-3,468). Die anderen Variablen stellten sich als nicht signifikant assoziiert heraus, wobei die trabekuläre pQCT BMD mit $p=0,062$ am ehesten auch mit Hüftfrakturen zusammenhing.

In Bezug auf die Unterarmfrakturen waren die trabekuläre und die gesamte pQCT BMD signifikant ($p \leq 0,001$) mit diesen assoziiert (trab. OR 2,983; 95% CI 1,695-5,248 bzw. tot. OR 2,619; 95% CI 1,504-4,561).

Im logistischen Regressionsmodell war lediglich die trabekuläre pQCT BMD signifikant ($p=0,049$) mit Wirbelkörperfrakturen assoziiert (OR 1,398; 95% CI 1,002-1,950). Weder

die Dichte/der T-Score der LWS mittels DXA noch sonstige Parameter konnten hier ein weiteres signifikantes Ergebnis erzielen.

Tabelle 3 Assoziation zwischen Messungen mit pQCT/DXA und den verschiedenen MF (logistisches Regressionsmodell)

	Hüftfraktur	Vertebrale Fraktur	Unterarmfraktur
N	16	66	31
	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
pQCT totale BMD	1,150 (0,800 - 2,850)	1,372 (0,981 - 1,918)	2,619 (1,504 - 4,561) ***
pQCT trabekuläre BMD	1,875 (0,968 - 3,629)	1,398 (1,002 - 1,950) *	2,983 (1,695 - 5,248) ***
pQCT kortikale BMD	1,923 (1,171 - 3,160) **	0,927 (0,677 - 1,269)	0,858 (0,572 - 1,290)
pQCT Muskelfläche	1,340 (0,721 - 2,489)	1,123 (0,817 - 1,544)	1,456 (0,914 - 2,319)
DXA LWS BMD	0,846 (0,462 - 1,548)	1,079 (0,763 - 1,524)	1,581 (0,983 - 2,543)
DXA Ges. Femur BMD	1,923 (1,007 - 3,674) *	1,013 (0,727 - 1,412)	1,338 (0,861 - 2,079)
DXA Femurhals BMD	1,529 (0,825 - 2,834)	1,159 (0,832 - 1,615)	1,226 (0,796 - 1,886)
DXA LWS T-Score	0,855 (0,491 - 1,490)	0,995 (0,708 - 1,398)	1,600 (0,992 - 2,582)
DXA Ges. Femur T-Score	1,896 (1,036 - 3,468) *	0,971 (0,701 - 1,345)	1,320 (0,867 - 2,011)
DXA Femurhals T-Score	1,304 (0,732 - 2,323)	1,117 (0,806 - 1,547)	1,154 (0,764 - 1,745)

Ergebnisse als OR pro SD und 95 % Konfidenzintervall. Unadjustiertes Modell

Statistisch signifikante Ergebnisse: *=p-Wert $\leq 0,05$, **=p-Wert $\leq 0,01$, ***=p-Wert $\leq 0,001$

4.2.3 Aufteilung nach Altersgruppen

Klinisch ist natürlich interessant, ob sich die Frakturassoziationen in den beiden geriatrischen Altersgruppen unterscheiden, was in Tabelle 4 zusammengefasst ist.

4.2.3.1 Frakturassoziation bei Patienten ≤ 75 Jahre

In der jüngeren Gruppe waren die Patienten höchstens 75 Jahre alt, dort waren vor allem die gesamte und trabekuläre pQCT Knochendichte zur Frakturassoziation geeignet. Im unadjustierten logistischen Regressionsmodell zeigten die gesamte und die trabekuläre pQCT BMD eine signifikante Assoziation mit MF: gesamte BMD $p=0,038$; OR 1,666; 95 % CI 1,029-2,697; trabekuläre BMD $p=0,042$; OR 1,708; 95 % CI 1,019-2,863. Keine Variable aus der DXA konnte hingegen eine signifikante Assoziation vorweisen.

Auch nach Adjustierung um Alter und Geschlecht waren wiederum nur die gesamte und die trabekuläre pQCT BMD signifikant ($p=0,009$ bzw. $0,024$) mit den MF assoziiert (tot. OR 2,150; 95 % CI 1,210-3,820 bzw. trab. OR 1,908; 95 % CI 1,089-3,343).

Wurde dann zusätzlich um BMI, Vitamin D3 und die weiteren Risikofaktoren adjustiert, war es nur mit der pQCT Gesamt-BMD statistisch signifikant ($p=0,049$) möglich, einzuschätzen, ob eine Person eine MF erlitten hatte: OR 2,665; 95 % CI 1,005-7,067.

4.2.3.2 Frakturassoziation bei den über 75-Jährigen

In der Altersgruppe der über 75-Jährigen stellte sich neben der pQCT Knochendichte die Muskelfläche als fähig zur Frakturdiskrimination heraus. Bei der DXA konnte in keinem der Regressionsmodelle ein signifikanter Zusammenhang mit Frakturen festgestellt werden.

Ohne Adjustierung um etwaige Einflussvariablen zeigten sich gesamte und die trabekuläre pQCT BMD sowie die Muskelfläche signifikant mit Frakturen assoziiert. So ergab sich bei der trabekulären BMD bei einem p-Wert von 0,001 eine OR von 2,391 (1,438-3,977), für die Gesamtknochendichte ($p=0,009$) eine OR von 1,969 (95 % CI 0,185-3,272) und für die Muskelfläche ($p=0,020$) eine OR von 1,702 (95 % CI 1,089-2,660).

Wurde dann um Alter und Geschlecht adjustiert, waren weiterhin diese drei pQCT-Parameter signifikant: trabekuläre BMD $p=0,002$; OR 2,523 (95 % CI 1,408-4,522); Gesamt-BMD $p=0,016$; OR 2,088 (95 % CI 1,145-3,806) und MA $p=0,031$; OR 2,145 (95 % CI 1,072-4,292).

Zusätzlich um BMI, Vitamin D3 und die weiteren Risikofaktoren adjustiert war neben der Muskelfläche ($p=0,026$) auch die kortikale pQCT BMD ($p=0,036$) signifikant mit den MF assoziiert (MA: OR 5,354; 95 % CI 1,218-23,533; kortikale BMD: OR 2,882; 95 % CI 1,070-7,768).

Tabelle 4 Assoziation zwischen Messungen mit pQCT und DXA und Major Fractures aufgeteilt in die Patientengruppe $\leq / > 75$ Jahre (multiple logistische Regressionsmodelle)

	Modell 1 OR (95% CI)	Modell 2 OR (95% CI)	Modell 3 OR (95% CI)
Patienten ≤ 75 Jahre (n=77)			
pQCT totale BMD	1,666 (1,029 - 2,697) *	2,150 (1,210 - 3,820) **	2,665 (1,005 - 7,067) *
pQCT trabekuläre BMD	1,708 (1,019 - 2,863) *	1,908 (1,089 - 3,343) *	2,372 (0,902 - 6,240)
pQCT kortikale BMD	0,778 (0,488 - 1,238)	0,768 (0,476 - 1,240)	0,864 (0,436 - 1,716)
pQCT Muskelfläche	1,102 (0,656 - 1,850)	1,797 (0,808 - 3,997)	2,158 (0,635 - 7,331)
DXA LWS BMD	1,064 (0,645 - 1,755)	1,092 (0,647 - 1,842)	1,657 (0,636 - 4,319)
DXA Ges. Femur BMD	0,989 (0,587 - 1,666)	1,054 (0,606 - 1,831)	1,034 (0,426 - 2,514)
DXA Femurhals BMD	1,306 (0,796 - 2,143)	1,426 (0,839 - 2,426)	1,651 (0,717 - 3,801)
DXA LWS T-Score	0,881 (0,548 - 1,415)	0,864 (0,529 - 1,410)	1,043 (0,510 - 2,132)
DXA Ges. Femur T-Score	1,004 (0,608 - 1,659)	1,032 (0,619 - 1,721)	1,008 (0,442 - 2,301)
DXA Femurhals T-Score	1,290 (0,793 - 2,099)	1,341 (0,813 - 2,211)	1,472 (0,676 - 3,205)
Patienten > 75 Jahre (n=91)			
pQCT totale BMD	1,969 (0,185 - 3,272) **	2,088 (1,145 - 3,806) *	3,313 (0,927 - 11,837)
pQCT trabekuläre BMD	2,391 (1,438 - 3,977) ***	2,523 (1,408 - 4,522) **	2,319 (0,900 - 5,974)
pQCT kortikale BMD	1,320 (0,858 - 2,029)	1,367 (0,853 - 2,190)	2,882 (1,070 - 7,768) *
pQCT Muskelfläche	1,702 (1,089 - 2,660) *	2,145 (1,072 - 4,292) *	5,354 (1,218 - 23,533) *
DXA LWS BMD	1,473 (0,920 - 2,359)	1,357 (0,816 - 2,258)	1,055 (0,429 - 2,596)
DXA Ges. Femur BMD	1,469 (0,955 - 2,258)	1,575 (0,946 - 2,623)	2,359 (0,906 - 6,143)
DXA Femurhals BMD	1,361 (0,879 - 2,105)	1,496 (0,905 - 2,473)	2,336 (0,949 - 5,752)
DXA LWS T-Score	1,469 (0,901 - 2,394)	1,361 (0,814 - 2,276)	1,120 (0,450 - 2,785)
DXA Ges. Femur T-Score	1,400 (0,915 - 2,143)	1,593 (0,975 - 2,605)	1,691 (0,774 - 3,695)
DXA Femurhals T-Score	1,240 (0,809 - 1,901)	1,444 (0,895 - 2,328)	1,947 (0,876 - 4,329)

Ergebnisse sind als Odds Ratio pro SD und 95 % Konfidenzintervall angegeben

Modell 1: unadjustiert

Modell 2: adjustiert für Alter und Geschlecht

Modell 3: adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Vitamin D3, elterliche Hüftfrakturen, Stürze im letzten Jahr, Glukokortikoideinnahme und körperliche Aktivität

Statistisch signifikante Ergebnisse: * = p-Wert $\leq 0,05$, ** = p-Wert $\leq 0,01$, *** = p-Wert $\leq 0,001$

5 Diskussion

Ziel dieser Studie war es, bei älteren sowie hochaltrigen Patienten die Knochendichte gemessen mit der pQCT und der DXA hinsichtlich ihrer Frakturassoziation miteinander zu vergleichen. Zudem sollte die Muskelquerschnittsfläche gemessen mit der pQCT als frakturassoziierte Variable untersucht werden. Gerade vor dem Hintergrund der eingeschränkten Auswertbarkeit der DXA-LWS bei geriatrischen Patienten ist es nötig, die Frakturassoziation weiterer Knochen- und Muskelparameter genau zu untersuchen.

5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

92 der 168 Patienten (54,8%) wiesen mindestens eine Major Osteoporotic Fracture auf. Hinsichtlich der Patientencharakteristik fielen bezüglich Vitamin D3-Spiegel und totaler bzw. trabekulärer Knochendichte signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe der Patienten mit und ohne MF auf.

Im Regressionsmodell aller Studienteilnehmer zeigte sich, dass nur Werte der pQCT signifikant mit Frakturen assoziiert waren: totale BMD OR 1,801 ($p \leq 0,001$), trabekuläre BMD OR 2,055 ($p \leq 0,001$) und die Muskelfläche OR 1,426 ($p = 0,031$). Alle Dichtewerte und T-Scores, gemessen mit der DXA, zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit Major Fractures. Diese Ergebnisse präsentierten sich auch nach Adjustierung um Alter und Geschlecht, sowie weitere Adjustierung um BMI, Vitamin D3, körperliche Aktivität, Glukokortikoideinnahme, Stürze und Hüftfrakturen der Eltern in vergleichbarer Stärke.

Bei den jüngeren Patienten ≤ 75 Jahre zeigten sich die trabekuläre und noch stärker die totale Knochendichte signifikant mit Frakturen assoziiert. Bei der älteren Altersgruppe hingegen erwies sich über alle Modelle hinweg die Muskelfläche als besonders geeignet, um einzuschätzen, ob eine Major Fracture aufgetreten war.

Dies bestätigt die im Rahmen der Fragestellung aufgestellte Hypothese, dass zum einen die pQCT mit der Knochendichte und Muskelfläche signifikant mit MF assoziiert ist und zum anderen die DXA (vor allem die DXA LWS) keine signifikanten Assoziationen aufwies.

5.2 Diskussion von Studiendesign und Methodik

5.2.1 Studiendesign

Diese Studie war als Querschnittsstudie angelegt, um mit Hilfe von pQCT und DXA Patienten mit und ohne osteoporotische Fraktur zu untersuchen. Die Probanden wurden dabei aus der Osteoporoseambulanz und von der akutgeriatrischen Station rekrutiert, sofern im Rahmen ihres Aufenthaltes eine Osteoporose abgeklärt wurde. Andere Studien (vgl. Tabelle 5) untersuchten bei ähnlicher Fragestellung allgemein osteoporotische Patien-

ten oder lediglich postmenopausale Frauen, sodass nicht klar war, inwiefern sich diese Ergebnisse auf die ältere bis hochaltrige Bevölkerung übertragen lassen. Um den Fokus auf die geriatrische Patientengruppe zu legen, wurden nur Patienten ab 65 Jahren eingeschlossen.

Neben dieser speziellen Patientengruppe zeichnet sich diese Studie auch durch die Tatsache aus, dass pQCT- und DXA-Aufnahmen vom selben Patienten vorhanden sind, während beispielsweise in einer anderen Studie mit ähnlicher Fragestellung (vgl. [90]) pQCT-Messungen der Studienteilnehmer nur mit einem DXA-Referenz-Kollektiv verglichen wurden.

Außerdem wurde zusätzlich zu den verschiedenen Knochendichtewerten auch die Muskelquerschnittsfläche miteinbezogen. Es konnte bereits gezeigt werden, dass die Sarkopenie als Frakturprädiktor fungieren kann [5]. Ebenso scheint eine kleinere Muskelfläche gemessen mit der pQCT mit einer schlechteren Funktionalität sowie einer höheren Mortalität assoziiert zu sein [99]. Beispielsweise Ito et al. [100] und Crockett et al. [101] untersuchten den Zusammenhang zwischen der Muskelfläche und osteoporotischen Frakturen. Ansonsten sind aber nur wenige Studien zur Untersuchung dieser Frakturassoziation vorhanden. Gerade im Hinblick auf die neuen Erkenntnisse zum Thema (Osteo-)Sarkopenie und vor dem Hintergrund des Muscle-Bone-Crosstalk und der mechanostatischen Hypothese ist es von großer Bedeutung, dass in dieser Studie auch ein Muskelparameter zur Frakturassoziation berücksichtigt wurde.

Bewusst wurden Männer und Frauen zusammen in die Studie eingeschlossen, obwohl etliche Arbeiten diese in getrennten Studien untersuchten oder gar nur ein Geschlecht untersuchten (vgl. Tabelle 5). Allerdings sieht der klinische Alltag männliche und weibliche Patienten vor, deren Frakturrisiko analysiert werden soll, wobei in der Ambulanz die weiblichen Patienten überwogen, was die Geschlechterverteilung dieser Studie auch widerspiegelt. Um den Einfluss des Geschlechtes auf die Frakturassoziationen zu minimieren, wurde in beiden adjustierten Regressionsmodellen selbstverständlich um das Geschlecht adjustiert.

Ein Nachteil dieser Studie ist allerdings, dass eine Stichprobenverzerrung nicht ausgeschlossen werden kann. Die Osteoporose-Sprechstunde suchten vor allem Personen auf, bei denen bereits eine Osteoporose diagnostiziert worden war oder zumindest ein Verdacht darauf bestand. In Abbildung 10 zeigte sich, dass der prozentuale Anteil von MF bei „jüngeren“ Patienten (bis 75 Jahre) etwas höher lag als in der Gruppe der Hochaltrigen über 75 Jahren. Dieser Unterschied erwies sich im Chi-Quadrat-Test zwar als nicht signifikant. Dennoch spiegelt dies nicht die tatsächlichen Verhältnisse wider, bei denen die Frakturprävalenz mit dem Alter ansteigt. Bedingt ist dieses Phänomen wohl durch die Tatsache, dass die Jüngeren die spezialisierte Osteoporoseambulanz eher deswegen aufsuchten, weil sie bereits eine osteoporotische Fraktur erlitten hatten und dort zur regelmäßigen Kontrolle oder zur spezifischen Therapie angebunden waren. Ältere Patienten kamen hingegen häufi-

ger auch zu Routineabklärungen während des Aufenthaltes oder zur Therapie einer Osteoporose aufgrund einer niedrigen Knochendichte im höheren Lebensalter in die Sprechstunde, ohne bereits eine Fraktur erlitten zu haben. Dies repräsentiert also nicht exakt die tatsächliche Häufigkeitsverteilung von MF in den verschiedenen Altersgruppen der Gesamtbevölkerung, bildet aber die Patientenklintel im klinischen Setting gut ab. Daher sind die Ergebnisse der Studie auf die Praxis im klinischen Alltag übertragbar, in welchem Patienten aufgrund von vorherigen Frakturen, höherem Alter, Komorbiditäten oder anderen Faktoren ein erhöhtes Frakturrisiko aufweisen.

Ebenso ist auffällig, dass Patienten mit Fraktur - wie in Tabelle 1 ersichtlich - im Mittel signifikant höhere Vitamin D3-Spiegel aufwiesen. Dieses Phänomen ist wahrscheinlich wiederum auf die speziellen Eigenschaften der Stichprobe zurückzuführen. Die Patienten mit osteoporotischer Fraktur befanden sich bereits in Behandlung, sodass bei ihnen bereits eine Substitution mit Vitamin D stattgefunden hatte. Patienten ohne Fraktur waren häufiger im Rahmen einer Routineabklärung einer Osteoporose das erste Mal in der Klinik bzw. Ambulanz, sodass deren Vitamin D3-Spiegel noch nicht durch eine zusätzliche Medikation angehoben worden waren. Diese Hypothese wird durch die Tatsache, dass auch die Patienten ≤ 75 Jahre signifikant höhere Vitamin D3-Spiegel aufwiesen zusätzlich gestützt. Die hochaltrigen Patienten wurden häufiger im Rahmen ihres stationären Aufenthaltes oder in der Ambulanz erstmalig untersucht, ohne davor bereits Vitamin D3 eingenommen zu haben, während bei den Jüngeren aufgrund der etwas häufigeren Frakturen und den damit verbundenen ärztlichen Konsultationen bereits Vitamin D substituiert worden war. Dementsprechend wurde zur Vermeidung des Einflusses von Vitamin D auf die Frakturwahrscheinlichkeit im dritten Modell auch um den Vitamin D3-Spiegel adjustiert.

Einschränkend ist zudem zu erwähnen, dass ein recht breites Patientenspektrum eingeschlossen wurde, was zwar die Patienten im klinischen Alltag der Osteoporoseambulanz gut repräsentiert, es aber so auch möglich macht, dass zuvor nicht ausgeschlossene Krankheiten über eine Beeinflussung der Knochenstruktur oder des Sturzrisikos Einfluss auf die Frakturwahrscheinlichkeit genommen haben. Um derartige weitere Erkrankungen der Studienteilnehmer als beeinflussende Faktoren auszuschließen, könnten in einer weiteren Studie strengere Ein- bzw. Ausschlusskriterien angewandt werden. Dies widerspräche dann allerdings der tatsächlichen Situation der geriatrischen, oft multimorbiden Patienten in der Klinik, weshalb in dieser Studie weitere Erkrankungen nicht als Ausschlusskriterium galten.

Diese Studie war als Querschnitt durch die geriatrische Patientengruppe retrospektiv angelegt. Die Frakturen hatten sich bereits einige Zeit vorher ereignet, demnach ist es möglich, dass sich die Knochendichte bei einigen Patienten seitdem verändert hat, ebenso hat ein Teil der Patienten im Zeitraum zwischen der Fraktur und den Untersuchungen bereits eine spezifische anti-osteoporotische Therapie erhalten. Allerdings erhöhen MF das Risiko für eine Folgefraktur auch noch zehn Jahre nach Fraktur signifikant [30], sodass daher vermutet werden kann, dass osteoporotische Veränderungen im Knochen auch noch einige Jahre

nach Fraktur bzw. nach daher begonnener Therapien in signifikanter Ausprägung vorliegen. Inhaltlich liegt nahe, dass eine niedrige Knochendichte (mit-)ursächlich für eine osteoporotische Fraktur ist und eine niedrige Knochendichte damit einen Risikofaktor für diese Frakturen darstellt. Aber dieser Zusammenhang ist aufgrund des Studiendesigns nicht direkt beweisbar, lediglich die Assoziation zwischen aktueller Knochendichte und damaliger MF ließ sich statistisch signifikant zeigen. Daher muss diese Fragestellung zukünftig mit einer prospektiv angelegten Studie in der geriatrischen Patientengruppe untersucht werden.

5.2.2 Die pQCT zur zuverlässigen Messung der Knochendichte

Die pQCT wurde in dieser Studie zur Messung der Knochendichte herangezogen, da mit nur einer Messung die volumetrische Knochendichte, aufgeteilt in gesamte, trabekuläre und kortikale Knochendichte, und gleichzeitig die Muskelfläche bestimmt werden kann. Dabei benötigt das Gerät wenig Platz und ist bis zu einem gewissen Grad portabel. Wie eingangs beschrieben ist die Strahlenbelastung gering, die Positionierung des Patienten im Gerät einfach und die Messung für den Probanden in bequemer sitzender Position durchführbar. Sowohl die Messung als auch die Auswertung sind leicht und zuverlässig zu erlernen, was es zu einer sicheren Messmethode macht [94], [95], [97]. Täglich wurde vor Vermessung der Patienten eine kurze, sowie alle 30 Tage eine ausführlichere Messung an einem Phantommodell zur Qualitätssicherung durchgeführt, was die hohe Präzision des Geräts sicherstellen sollte. Diese Messungen zur Qualitätssicherung waren stets erfolgreich. Die Präzision der pQCT haben mehrere Arbeiten als hoch und zuverlässig eingestuft: Augat et al., 1998 [95] beschrieben in ihrem Review die in vivo Präzision der pQCT BMD mit 0,3-2,2% Variationskoeffizient (CV). Der Korrelationskoeffizient der Genauigkeit (engl. accuracy) zur Bestimmung des totalen bzw. kortikalen Mineralgehaltes wurde als >0,86 eingeschätzt. Ito et al., 1997 [102] kamen in ihrem Review zur einer in vivo Präzision von 1,6% CV für die trabekuläre und 0,8% CV für die totale Knochendichtemessung, die Genauigkeit wurde ähnlich eingeschätzt wie bei Augat et al., 1998 [95]. Diese Ergebnisse beruhten zum Großteil auf Untersuchungen mit dem Vorgängermodell XCT 960, aber auch mit dem hier verwendeten Modell XCT 2000 zeigte sich bei Groll et al., 1999 [103] bei Untersuchungen an Kadavern eine Präzision von 2,5% CV für die totale Knochendichte und 1,8% CV für die trabekuläre Knochendichte, gemessen am distalen Radius. Die kortikale Knochendichte, allerdings gemessen bei 33 % statt 66 % Ulnalänge, zeigte eine Präzision von 1,0% CV.

Als Einschränkung der Messung mit der pQCT darf sicherlich die Möglichkeit von Bewegungsartefakten nicht unerwähnt bleiben. In dieser Studie mussten drei Aufnahmen (1,8%) von der Auswertung ausgeschlossen wurden, da die Knochendichtewerte durch Bewegungsartefakte verfälscht war. Trotz genauer Instruktion war es diesen Probanden nicht möglich, für die Dauer der Messung den Arm ruhig in dieser Messposition zu halten. Zudem wird der Patient ionisierender Strahlung ausgesetzt, wenngleich auch diese sehr gering

ist, weshalb die pQCT-Messung auf einer rechtfertigenden Indikation beruhen muss (vgl. Anhang 1).

Generell wurde die pQCT am distalen Radius bereits in mehreren Studien zur Messung der trabekulären und kortikalen Knochendichte herangezogen. Es gibt verschiedene Referenzwerte, sodass hier durchaus von einer etablierten und validen Methoden ausgegangen werden kann [94], [104], [105]. In dieser Untersuchung wurde immer der dominante Arm vermessen, sofern er nicht bereits einmal frakturiert war. Viele Studien, die ebenfalls mit der Knochendichtemessung am distalen Radius gearbeitet hatten, vermaßen den nicht-dominanten Arm (z.B. [93], [101], [106]) oder trafen keine Angaben über den vermessenen Arm. Allerdings zeigten Arbeiten (vgl. [107], [108]), dass es wenige bis keine seitenspezifische Unterschiede zwischen der dominanten und nicht dominanten Hand in der pQCT gibt und so die Ergebnisse dieser Studie diesbezüglich verglichen werden können.

Zu beachten ist auch, dass die Zeitspannen zwischen Fraktur und pQCT-Messung (oder DXA-Messung) nicht erfasst wurden und hier zeitliche Unterschiede innerhalb der Patientengruppe vorliegen, was die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen kann. Wichtig ist aber festzuhalten, dass, da immer der nicht frakturierte Unterarm vermessen wurde, die Knochen- und Muskeldichte nicht durch Umbauprozesse oder Veränderungen aufgrund einer Fraktur beeinflusst wurden.

5.2.3 pQCT und Muskelfläche

Zusätzlich zur Messung der Knochendichte kann mit der pQCT, ohne weiteren Aufwand und ohne größere (Strahlen-)Belastung für den Patienten, gleichzeitig die Muskelquerschnittsfläche (und Muskeldichte) am Unterarm bestimmt werden. Mit einer Software wird unter Anwendung von verschiedenen Dichtewerten (vgl. Kapitel 3.2.2) zwischen Knochen-, Muskel- und subkutanem Fettgewebe unterschieden. Diese gemessene Muskelfläche korreliert stark mit der mit dem MRT gemessenen Muskelfläche [109]. Der Präzisionsfehler für die Muskelmessung mit der pQCT wurde in einer Studie auf weniger als 5 % geschätzt [110]. Unter Berücksichtigung der verschiedenen Auswertungsprogramme zur Differenzierung des Weichteilgewebes liegt die Fehlerquote bezüglich der Präzision bei dem hier angewendeten Verfahren wohl bei etwa 3 % [111].

Einschränkend sind aufgrund der im vorherigen Kapitel beschriebenen Strahlenexposition dieselben rechtfertigende Indikationen zu beachten. Generell gibt es noch kein Standardprogramm zur Untersuchung der Muskelfläche am Unterarm, weswegen nicht alle Messungen unterschiedlicher Geräte miteinander vergleichbar sind [53]. Da in dieser Studie aber alle Probanden mit derselben pQCT und derselben Software untersucht wurden, ist ein Vergleich der Ergebnisse der Muskelfläche untereinander möglich. Allerdings gilt das MRT insgesamt als noch etwas sensitiver als die pQCT bezüglich Muskeluntersuchungen [53], [109]. Zusammenfassend haben die vorherigen Studien aber gezeigt, dass die pQCT ein zuverlässiges Instrument zur Messung der Muskelquerschnittsfläche darstellt [53], [111].

Generell gibt es im Gegensatz zu Untersuchungen der Knochendichte noch recht wenige Arbeiten zum Thema pQCT und Muskelfläche besonders in Assoziation mit MF, sodass ausblickend mehr Studien zur Muskelerfassung mit pQCT und insbesondere zur Erfassung des Frakturrisikos durchgeführt werden sollten.

5.2.4 Auswertung der DXA

Die Durchführung der DXA-Messung erfolgte zumeist über die an die Klinik angeschlossene Radiologie. In wenigen Fällen brachten die Patienten im Vorfeld von auswärtigen Radiologen angefertigte DXA-Aufnahmen mit. Im Falle der DXA am Femur wurden die absoluten BMD-Werte und die bereits berechneten T-Scores zur Analyse verwendet. Bei der LWS wurde mittels Ausschlusses von bestimmten „abnormalen“ Wirbelkörpern gemäß der ISCD- und DVO-Leitlinie zur Auswertung vorgegangen, wie in 3.2.3 beschrieben wurde. Dieses Vorgehen ist durch internationale Leitlinien empfohlen und wird in vielen Studien mit DXA-Aufnahmen herangezogen, sodass eine Vergleichbarkeit gegeben ist [1], [7], [43].

Als nachteilig ist zu nennen, dass ein Teil der DXA-Aufnahmen nicht am selben Tag wie die pQCT-Messung stattfand, beispielsweise wenn die DXA auswärts durchgeführt worden war oder es sich um eine zeitnahe Wiedervorstellung in der Ambulanz ohne zeitgleiche Bildgebung handelte. Allerdings wurde immer die aktuellste DXA-Aufnahme verwendet, welche maximal ein Jahr zurückliegen durfte. Dennoch ist nicht auszuschließen, dass dies in einigen wenigen Fällen die Assoziation zwischen Fraktur und Knochendichte beeinflusst haben könnte. Zudem ließ sich bei extern durchgeführten Aufnahmen nicht der genaue Gerätetyp nachverfolgen und die Auswertung erfolgte durch unterschiedliche Radiologen. Dennoch muss im Rahmen der allgemein gültigen Qualitätsstandards von untereinander vergleichbaren Ergebnissen ausgegangen werden, zumal die Knochendichte der LWS selbst aus den einzelnen Wirbelkörper-Dichtewerten ermittelt wurde.

Die Klinikroutine sah für die Osteoporosepatienten keine Ganzkörper-DXA vor, mit der auch die Muskelmasse bestimmt werden könnte. Da keine zusätzliche DXA-Untersuchung durchgeführt werden sollte, sind keine Muskel-Parameter der DXA vorhanden. Es ist demnach durch diese Arbeit nicht möglich, die Muskelmasse, gemessen mit der DXA, in den auswertenden Vergleich der Frakturassoziationen miteinzubeziehen oder über die Muskelmasse Aussagen über das gleichzeitige Vorliegen einer Sarkopenie treffen zu können. Im Rahmen einer Ganzkörper-DXA könnte in zukünftigen Studien sowohl Knochen- als auch Muskelwerte erfasst werden und so ein weiterer Vergleich zwischen DXA und pQCT ermöglicht werden. Hierbei sollte dann auch darauf geachtet werden, dass alle bildgebenden Verfahren ebenso wie die körperliche Untersuchung am selben Tag stattfinden und die Ergebnisse vom selben Untersucher überprüft bzw. ausgewertet werden.

5.2.5 Weiteres Assessment und Auswahl der Einflussfaktoren

Frakturen wurden aus der Patientenakte (z.b. aus vorhandene Arztbriefe und/oder mit Hilfe von vorliegenden Röntgenaufnahmen) erfasst und im persönlichen Interview zusätzlich abgefragt. Eine Wirbelkörperfraktur wurde gemäß den Kriterien nach Genant evaluiert. Alle vorhandenen Röntgenaufnahmen der LWS/BWS wurden hinsichtlich möglicher Frakturen vom selben Untersucher analysiert und eventuelle Höhenminderungen vermessen. Die zusätzliche Evaluation der WKF wurde durchgeführt, da in der radiologischen Befundung oder in Arztbriefen zumeist keine konkreten Aussagen zum Höhenverlust getroffen wurden und eine WKF den Kriterien nach Genant folgend erst ab einem Höhenverlust von 20 % als tatsächliche MF gewertet wurde [1], [26].

Die weitere Methodik zeigt sich ebenfalls etabliert. Zur Berechnung des BMI wurden in der körperlichen Untersuchung Körpergewicht und Körpergröße gemessen. Der Vitamin D3-Spiegel wurde im klinikinternen endokrinologischen Labor bestimmt. Der Osteoporoserisikofragebogen wurde bereits im OSZ standardmäßig verwendet und fragt zahlreiche Risikofaktoren gemäß DVO für osteoporotische Frakturen und Stürze sowie die primäre bzw. sekundäre Osteoporose ab (s. Anhang 7 - Anhang 8).

Die Bestimmung der körperlichen Aktivität durch Berechnung des zusätzlichen Kalorienverbrauches erfolgte auf Basis des Minnesota Leisure Time Activity Questionnaire, welcher bereits in vielen Studien verwendet wurde und beispielsweise auch zur Evaluation von Frailty gerade in der geriatrischen Patientengruppe herangezogen wird [112].

Im ersten adjustierten Modell wurden Alter und Geschlecht als Einflussfaktoren berücksichtigt, da sie wie in Kapitel 1.3.1 erläutert, das Frakturrisiko bzw. die Knochendichte deutlich beeinflussen. Für das volladjustierte Modell wurde zusätzlich um BMI, Vitamin D3, körperliche Aktivität, Glukokortikoideinnahme, parenterale Hüftfrakturen und Stürze adjustiert, um ihren Einfluss auf die Ergebnisse zu minimieren. Diese Variablen wurden ausgewählt, da sie direkt oder indirekt das Frakturrisiko beeinflussen und somit mögliche Assoziationen verfälschen könnten.

Der BMI steht hier für Größe und Gewicht der Patienten. Zum einen kann Untergewicht das Frakturrisiko erhöhen, zum anderen kann durch Fettüberlagerung bei DXA und pQCT die Präzision vermindert werden und bei der DXA die Knochendichte bei sehr großen, schlanken bzw. sehr kleinen Menschen unter bzw. überschätzt werden. Auch können Körpergröße bzw. Gewicht Einfluss auf die Muskelquerschnittsfläche am Unterarm nehmen. Der Vitamin D3-Spiegel floss in die Adjustierung mit ein, um die Auswirkungen eines möglichen Mangels auf das Frakturrisiko nicht zu vernachlässigen. Die körperliche Aktivität beeinflusst nicht nur die Muskulatur und darüber indirekt die Knochendichte, sondern trägt auch je nach Art der Aktivität zu mehr Gangsicherheit und einem vermindertem Sturzrisiko bei, sodass eine Adjustierung um diesen Faktor, repräsentiert durch Aktivitätsminuten, unerlässlich war. Glukokortikoide wurden deshalb speziell berücksichtigt, da eine Einnahme von ihnen, abhängig von Dosis und Dauer der Einnahme, die Knochendichte

und damit das Frakturrisiko stark beeinflusst. Die Studienteilnehmer wurden ebenso nach proximalen Femurfrakturen ihrer Eltern befragt. Diese positive Familienanamnese stellt einen Risikofaktor für osteoporotische Frakturen dar und steht so für einen gewisse genetische Komponente der Osteoporose, sodass auch hier um sie adjustiert wurde. Zu guter Letzt wurde im dritten Regressionsmodell auch mehrmaliges Stürzen im letzten Jahr berücksichtigt, da eine erhöhte Sturzneigung direkt das Frakturrisiko erhöht und damit dieser Einflussfaktor durch Adjustierung minimiert werden sollte.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

5.3.1 Allgemeine Frakturdiskrimination durch Knochendichte

Die Knochendichtemessung mittels pQCT scheint in der geriatrischen Patientengruppe der DXA-Messung hinsichtlich der Frakturassoziation ebenbürtig bis überlegen zu sein. Wurden alle MF zusammen betrachtet, so waren die totale und trabekuläre Knochendichte der pQCT mit MF signifikant assoziiert. Diese Ergebnisse stimmen auch mit der von der DVO-Leitlinie zugestanden These, dass die pQCT zur Einschätzung des Frakturrisikos zusätzlich hinzugezogen werden kann, überein [1]. Einige Studien haben bereits gezeigt, dass die pQCT-BMD unabhängig von den Dichtewerten der DXA mit Frakturen assoziiert ist. Allerdings erreichte in dieser Studie kein einziger Parameter der DXA-Messungen Signifikanz. Die Studienlage zum Vergleich beider Messmethoden erscheint weiterhin kontrovers, sodass nachfolgend auf neun Studien eingegangen werden soll, welche sich mit dem Vergleich zwischen pQCT und DXA hinsichtlich der Frakturassoziation beschäftigt haben. Tabelle 5 gibt einen Überblick über diese Studien.

Tabelle 5 pQCT vs. DXA zur Frakturdiskrimination - Studienergebnisse im Vergleich

Ref.	De-sign	Populati-on	Ergebnisse	Schlussfolgerung
[113]	1	165 ♀ 28-84 Jahre; (Ø 59a) 47 mit Fraktur	DXA LWS / Femurhals, pQCT distaler Radius: WKF: DXA LWS [altersadjustierte] OR 1,9, Femurhals OR 2,6 (pQCT nicht signifikant) Hüftfraktur: DXA (LWS, Femur) OR 2,6; pQCT tot./trab. BMD OR: 2,8/2,6 DRF: keine signifikanten Ergebnisse Alle Frakt: DXA LWS OR 1,9, Femur OR 2,1; PQCT tot./ trab. BMD OR 1,3/1,5	Keine Verbesserung Messung trab. statt totale pQCT-BMD. DXA (v.a. Femur) als bester Diskriminator -> pQCT schlechter zur Frakturdiskrimi- nation als DXA.
[114]	2	279 ♀ mit MF , 500 ♀ ohne MF; 55-79 Jahre	DXA LWS, Femur; pQCT distaler Radius: [Angabe: altersadjustierte <i>OR für DXA Femur/DXA LWS</i> ; PQCT tot./trab./kort. BMD] Alle Frakt.: 2,46/2,31; 2,24/2,00/1,68 DRF: 1,74/1,75; 2,05/1,78/nicht signifikant Humerus: 1,76/1,96; 1,80/1,80/1,54 Hüfte: 3,40/2,25; 1,93/1,98/1,41 WKF: 4,29/4,67; 3,61/2,69/1,73	Messung kortika- le/trabekuläre BMD verbessert nicht Frakturassoziation; Frakturassoziation der pQCT mit DXA vergleichbar.

Ref.	De-sign	Populati-on	Ergebnisse	Schlussfolgerung
[97]	1/3	126 Leichen (80 Jahre)	DXA Femur, LWS, pQCT distaler Radius: Bruchlast Femur: DXA Femurhals höchster Korrelationskoeffizient Bruchlast LWS: DXA LWS bzgl. Korrelationskoeffizient der pQCT überlegen Bruchlast Radius: pQCT höhere Korrelation mit Bruch als DXA	DXA Femur für Hüftfrakturrisiko; DXA und pQCT gleich geeignet zur Einschätzung des Gesamtrisikos einer Fraktur an Radius/Hüfte/WS.
[106]	1	137 post-meno. ♀ mit Femurfraktur (vor max. 2 Jahren)	DXA Femur und pQCT distaler Radius: OR pro SD zur Frakturdiskrimination OR DXA Femurhals: 3,5; Gesamtfemur: 3,8 OR pQCT trab. BMD: 1,8; Rest nicht signifikant Trochantäre, aber nicht zervikale Fraktur signifikant mit pQCT BMD assoziiert; DXA mit höherer OR signifikant	Hüftfrakturprädiktion -> Messung an Hüfte selbst zu bevorzugen; PQCT zur Vorhersage von trochantären, nicht zervikalen Frakturen.
[115]	3	334 Patienten mit WKF (♂ 57a, ♀ 64a)	DXA LWS und Femur, pQCT distaler Radius tot. BMD); ROC-Analyse ♂ WKF: t-Test DXA LWS/pQCT: p=0,2; DXA Femurhals/ PQCT: p=0,9 ♀ WKF t-Test DXA LWS/pQCT p=0,3; DXA Femurhals und pQCT: p=0,3	PQCT vergleichbar mit DXA bei Assoziation mit vertebralem Frakturen.
[90]	1	621 japanische ♀ 20-89 Jahre	pQCT-Messung distaler Radius, Röntgen BWS/LWS zu Erkennung WKF (150 WKF) PQCT Tot/trab. BMD OR 2,1/ 2,2 Vergleich mit DXA-Messung LWS von anderen Studien	PQCT Messung am Radius vergleichbar mit DXA LWS bezüglich Vorhersage von WKF.
[101]	2	32 ♀ mit DRF, 45 ohne Fraktur (50-78 Jahre)	DXA Femur, LWS, pQCT distaler Radius: Muskelfläche pQCT und DXA Femur/LWS: im t-test kein signifikanter Unterschied zwischen Frauen mit und ohne DRF PQCT trab. BMD signifikanter Unterschied p=0,09 (tot. BMD p=0,056)	Frauen mit DRF signifikant niedrigere pQCT-BMD-Werte; nur aBMD kein geeigneter Prädiktor für DRF.
[116]	4	1143 ♂ ≥69a (NF 77±5a F 79±5a)	DXA Femurhals, pQCT distaler Radius: Nach ~ 3Jahren: 39 mit nichtvertebralen Frakturen DXA Femur: HR 2.3; pQCT totale BMC: HR 1.7 (kortikale BMC: 1.6) (HR adjust. pro SD)	PQCT stark mit den Frakturen bei ♂ assoziiert; aBMD + pQCT besser als nur aBMD.
[93]	4	182 ♂ (69±3a), 202 ♀ (69±3a)	♂ 13, ♀ 27 Frakturen in 6 Jahren, DXA Femur und pQCT Radius (+ Tibia, nicht dargestellt) ♂ keine sig. Assoziationen ♀ Cortical thickness: HR 1,72, kort. Fläche: HR 1,91 (Trab./cort. Density keine sig. HR)	Kortikale Fläche bei ♀ mit Frakturen assoziiert, zusätzliche Infos durch pQCT.

1 = Querschnitt; 2 = Fallkontroll; 3 = retrospek. Kohortenstudie; 4= prospek. Kohortenstudie
HR = Hazard Ratio

Bei den meisten Studien wurde ein Stratec XCT 2000 pQCT-Gerät wie in dieser Studie verwendet, bei zweien ([90], [106]) das Vorgängermodell XCT 960. Eine Studie [115] verwendete verschiedene Geräte, allerdings hauptsächlich die Stratec pQCT, und nur eine

[113] ein anderes pQCT-Gerät. Vier Studien ([90], [97], [114], [115]) sahen die Frakturassoziationen zwischen DXA und pQCT als gleichwertig an, lediglich zwei bewerteten die DXA besser [106], [113].

Formica et al. [113] sahen insbesondere die DXA am Femurhals der pQCT bezüglich der Frakturassoziation überlegen, allerdings waren die Patienten im Mittel 59 Jahre alt und damit deutlich jünger als die hier beschriebene Patientengruppe (Mittelwert 76 Jahre), sodass vermutet werden kann, dass sich deren Ergebnisse nicht direkt auf geriatrische Patienten übertragen lassen. Selbst bei dreien der vier Studien, die DXA und pQCT vergleichbar werteten, waren die Patienten im Mittel höchstens 67 Jahre alt und damit fast 10 Jahre jünger als diejenigen in dieser Untersuchung. Allerdings deckt sich beispielsweise bei Clowes et al. [114], die Tatsache, dass die totale und trabekuläre BMD der pQCT in etwa gleich gut zwischen Patienten mit und ohne MF unterscheiden, mit den Ergebnissen dieser Studie. Lochmüller et al. [97] kamen nach Untersuchungen an Toten, die im Durchschnitt mit 80 Jahren starben und damit dem Alter dieses Patientenkollektives ähneln, zu dem Schluss, dass sowohl pQCT als auch DXA zur insgesamten Frakturvorhersage von MF herangezogen werden können. Zur Hüftfrakturprädiktion zeigte sich aber die DXA Femur überlegen.

In drei Studien ([93], [101], [116]) stellte sich die pQCT als gleichwertig bis besser im Vergleich zur DXA heraus, bei zweien davon [93], [116] handelte es sich sogar um Längsschnittuntersuchungen. In der Herfordshire Cohort Study ([93]) ergaben pQCT-Untersuchungen bei Frauen einen signifikanten Zusammenhang zwischen der kortikalen Fläche des Radius und Frakturen, wiederum unabhängig vom BMD-Wert des Femurs sowie adjustiert um Alter, BMI und weitere Faktoren. Bei Männern zeigten sich keine signifikanten Assoziationen am Radius, allerdings waren die Gesamtfläche und der Stress-Strain-Index an der Tibia signifikant mit Frakturen assoziiert. Untersuchungen der Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Studie ([116]) konnten zeigen, dass die pQCT unabhängig von Alter, aBMD etc. signifikant mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert ist. Hierbei waren die Patienten im Schnitt 78 Jahre alt, dies stellt damit abgesehen von der Studie an Verstorbenen die älteste untersuchte Gruppe dieser Gegenüberstellung dar.

Die Ursachen für das schlechte Abschneiden der DXA-LWS können u.a. in der eingeschränkten Auswertbarkeit lumbaler DXA-Aufnahmen bei dieser Patientenklientel liegen. Von der Recke et al. [80] folgerten, dass aufgrund des verfälschenden Einflusses degenerativer Veränderungen an der Wirbelsäule bei postmenopausalen Frauen (in deren Studie 68-72 Jahre alt) eine dortige Knochendichtemessung oft nicht aussagekräftig genug sei und empfahlen daher, eine periphere Knochendichtemessung als Alternative zu erwägen. Dies stützt diese Ergebnisse, bei welchen die DXA-LWS keine Signifikanz bezüglich der Frakturassoziation erlangen konnte. In dem älteren Patientenkollektiv ≥ 65 Jahre verliert die DXA, vor allem an der LWS, immer mehr an Auswertbarkeit und damit Aussagekraft, beispielsweise aufgrund von Spondylophyten und Wirbelkörperfrakturen, Hüftimplantaten,

Fehlern bei der Positionierung und anderen Artefakten [81]–[85]. Wie in Kapitel 1.7 ausführlicher dargelegt, weist die DXA starke Limitationen auf, und erscheint daher als alleiniger Risikokalkulator für MF bei geriatrischen Patienten nicht ausreichend genug, was diese Studie abermals bestätigt. Die pQCT gewinnt an Bedeutung, da diese Verfälschungen hier wesentlich seltener auftreten, selbst wenn im volladjustierten Modell bei den Älteren die Frakturassoziationen der totalen und trabekulären BMD keine Signifikanz mehr erlangen konnte.

5.3.2 Assoziation mit verschiedenen Frakturen

Die Epidemiologie der verschiedenen MF ist unterschiedlich. Am häufigsten treten Frakturen der Wirbelkörper, der Hüfte und des distalen Unterarmes auf. Deren Verteilung unterscheidet sich bezüglich Alter und Geschlecht. Die meisten Patienten mit Unterarmfrakturen sind weiblich, die Hälfte ist dabei älter als 65 Jahre, während bei Männern hingegen die Inzidenz deutlich niedriger ist und sich auch mit dem Alter nur wenig verändert. Die Inzidenz von radiographisch diagnostizierten vertebrealen Frakturen steigt bei beiden Geschlechtern mit dem Alter an, ebenso die Inzidenz von Hüftfrakturen, wobei diese im Vergleich zu den WKF erst im höheren Alter beginnt, stärker anzusteigen [9]. In dieser Studie erlitten die jüngeren Patienten häufiger DRF und die Patienten über 75 Jahren häufiger Hüftfrakturen. Patienten mit WKF waren zu gleichen Teilen über bzw. unter 75 Jahre alt. Dies deckt sich mit den oben beschriebenen Beobachtungen, wobei sich die Unterschiede hier als nicht signifikant erwiesen.

Trabekuläre und kortikale Knochenanteile sind in den verschiedenen Knochen des Körpers unterschiedlich verteilt. So bestehen Wirbelkörper - je nach Studie sowie je nach Geschlecht und Alter - zu 70% bis 80% aus trabekulären Knochenstrukturen [12]. Gerade der distale Radius scheint ebenfalls etwas mehr trabekuläre Anteile zu enthalten [11]. Am proximalen Femur(hals) hingegen tragen die kortikalen Anteile deutlich mehr zur Knochenfestigkeit bei als Trabekelstrukturen [117]. Vor diesem Hintergrund erscheint es plausibel, dass Wirbelkörperfrakturen mit der trabekulären BMD der pQCT, Hüftfrakturen mit der kortikalen BMD und Unterarmfrakturen wiederum mit der trabekulären (und totalen) BMD assoziiert waren. Dies bestätigt auch eine gewisse Reliabilität dieser Ergebnisse der pQCT-Messung.

Bei der Untersuchung von Kröger et al. [115] zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den ROC-Kurven (Receiver-Operating-Characteristics) zur Diskrimination von WKF durch pQCT- und DXA-Knochendichtewerte, sodass die pQCT bezüglich der Frakturassoziation der DXA als ebenbürtig gewertet wurde. Auch bei Gorai et al. [90] und Clowes et al. [114] war die pQCT bei vertebrealen Frakturen mit der DXA vergleichbar. Lediglich Formica et al. [113] konnten keine signifikanten Wirbelkörper-Frakturassoziationen für die pQCT zeigen, führten die Untersuchungen aber auch an einem deutlich jüngeren Patientenkollektiv durch. Zusammenfassend fügt sich die signifi-

kante Assoziation zwischen der trabekulären pQCT-BMD und WKF gut in die bereits vorhandene Literatur ein, die mehrheitlich die pQCT als geeignet einschätzt, es zur Beurteilung des vertebralen Frakturrisikos heranzuziehen.

Bei Marshall et al. [41] ergab sich für Knochendichtemessungen an der LWS pro Abnahme der Knochendichte um eine SD ein relatives Frakturrisiko von 2,3 für vertebrale Frakturen. Auch die Studien [113]–[115] zeigten, dass die Knochendichte gemessen mit der DXA an LWS und Femur signifikante Assoziationen mit WKF aufweisen kann, was in dieser Studie jedoch nicht der Fall war. Weder die DXA-LWS noch Femur waren (weder als BMD noch als T-Score) signifikant mit WKF assoziiert. Allerdings waren die Patienten in jenen Studien im Schnitt deutlich jünger als diese geriatrische Patientengruppe, sodass sich die Ergebnisse nicht direkt übertragen lassen können. Dies könnte daher ein weiteres Anzeichen für die Verfälschung der Knochendichte, gerade bei der DXA-LWS, durch degenerative Prozesse bei älteren Menschen darstellen.

Bereits Schneider et al. [108] arbeiteten heraus, dass die pQCT am distalen Radius gut zwischen Frauen mit und ohne distaler Radiusfraktur unterscheiden kann: Totale und trabekuläre (nicht aber die kortikale) BMD zeigten signifikante Assoziationen. Dies ist kongruent mit den Ergebnissen dieser Studie. Bei Formica et al. [113] zeigten sich weder DXA noch pQCT signifikant mit DRF assoziiert. In der Studie von Clowes et al. [114] hingegen ergaben sich für die BMD gemessen mit der DXA an LWS und Femur sowie für die totale und trabekuläre pQCT BMD (nicht aber die kortikale BMD) signifikante Assoziationen. Währenddessen konnte bei Crocket et al. [101] die BMD gemessen mit der DXA keinen signifikanten Unterschied zwischen Frauen mit und ohne DRF aufzeigen. Daher ließ nur die trabekuläre BMD der pQCT Unterschiede erkennen. Auch in dieser Studie hier konnte weder die DXA an der LWS noch am Femur Patienten mit Unterarmfrakturen von der Kontrollgruppe unterscheiden, während hingegen sowohl die totale als auch die trabekuläre pQCT-BMD höchstsignifikant mit DRF assoziiert waren. Daher lassen sich diese Ergebnisse bezogen auf Unterarmfrakturen mit der vorbeschriebenen Literatur in Einklang bringen. Gerade an diesem Frakturort hat sich, sowohl in der Literatur als auch in der Studie selbst, gezeigt, dass die pQCT der DXA überlegen zu sein scheint. Dieser Effekt scheint offenbar durch den Fokus auf die geriatrische Patientengruppe noch weiter verstärkt zu werden.

Proximale Femurfrakturen sind mit der höchsten Mortalität und den höchsten Folgekosten osteoporotischer Frakturen verbunden, sodass hierauf besonderes Augenmerk bei der Frakturprädiktion gelegt werden sollte. Hier zeigte sich der T-Score und die BMD des Gesamtfemurs signifikant mit proximalen Femurfrakturen assoziiert. Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien, die einen starken Zusammenhang zwischen der DXA am Femur und eben diesen Frakturen sehen. So zeigte sich bei allen Studien aus Tabelle 5, die Femurfrakturen getrennt betrachteten, stets eine signifikante Assoziation zu der DXA am Femur.

Noch etwas signifikanter war sogar die kortikale pQCT BMD mit Hüftfrakturen assoziiert. Der Zusammenhang mit der trabekulären pQCT BMD erwies sich knapp als nicht signifikant. Clowes et al. [114] zeigten, dass Hüftfrakturen sowohl mit der femoralen DXA-BMD als auch mit (totalen, trabekulären sowie kortikalen) pQCT-BMD-Werten assoziiert waren. Bei den Untersuchungen von Augat et al. [106] allerdings stellte sich die pQCT als weniger gut geeignet heraus, zwischen Patienten mit und ohne Hüftfraktur zu unterscheiden. Trochantäre, aber nicht zervikale Frakturen waren signifikant mit den BMD-Werten der pQCT assoziiert, während die DXA am Femurhals und am Gesamtfemur bei beiden Frakturtypen mit deutlichen höheren OR signifikant assoziiert war. In dieser Studie wurde aufgrund geringer Fallzahlen nicht zwischen den verschiedenen Hüftfrakturen unterschieden, sodass es hier durchaus möglich wäre, dass sich die Ergebnisse bei genauerer Differenzierung verändern würden und beispielsweise auch trabekuläre Knochendichtewerte signifikante Assoziationen aufweisen oder die femoralen DXA-BMD-Werte noch aussagekräftiger ausfallen würden.

Die DXA Femur ist somit in dieser Studie und kongruent zur Literatur zur Einschätzung des Risikos einer proximalen Femurfraktur geeignet. Da Hüftfrakturen aufgrund der hohen Mortalität, Immobilität, Folgekosten etc. zu den relevantesten osteoporotischen Frakturen zählen, ist die Vorhersage ihres Frakturrisikos von besonderer Bedeutung. Die kortikale Knochendichte gemessen mit der pQCT ist signifikant mit Hüftfrakturen assoziiert, aber unter Berücksichtigung der Ergebnisse der zahlreichen vorherigen Studien kann und sollte weiterhin genauso die DXA-Messung der BMD am Femur zur Evaluation des Hüftfrakturrisikos herangezogen werden.

Ergänzend muss allerdings erwähnt werden, dass in dieser Studie nur 9,5 % der Teilnehmer eine proximale Femurfraktur erlitten hatten. Da diese mit der femoralen DXA-Knochendichte assoziiert sind, besteht die Möglichkeit, dass bei einer größeren Anzahl an Patienten mit Femurfrakturen die BMD und der T-Score der DXA Femur auch unter allen Major Fractures besser abgeschnitten hätten.

5.3.3 Muskelfläche zur Frakturdiskrimination

Die Muskelquerschnittsfläche am Unterarm zur Beurteilung des Frakturrisikos heranzuziehen ist bisher wenig untersucht worden. Bei beiden Geschlechtern zeigt sich mit höherem Alter allerdings eine niedrigere Muskelquerschnittsfläche der peripheren Muskeln [49], sodass es nahe lag, diesen Parameter auf seine Assoziation mit MF gerade bei älteren Patienten zu untersuchen.

Ito et al. [100] untersuchten die Muskelfläche am Musculus Psoas mittels Computertomographie. Die MA war in der Altersgruppe der 60- bis 79-Jährigen auf dem $p \leq 0,05$ Niveau signifikant mit vertebrealen Frakturen assoziiert und wurden daher als mit dem Frakturrisiko zusammenhängend betrachtet. In der Studie von Crocket et al. [101] wurde die Muskelfläche mit der pQCT am distalen Radius erhoben. Allerdings zeigte sich, dass die

Muskelfläche (ebenso wie die BMD-Werte der DXA) nicht zwischen Frauen mit und ohne DRF unterscheiden konnte und keine signifikante Assoziation zu DRF aufwies. In dieser Studie hier hingegen war die Muskelfläche sowohl unadjustiert als auch in beiden adjustierten Modellen signifikant mit MF assoziiert. Hierbei ist anzumerken, dass die relativ wenigen Patienten (n=75) in der letzten Studie [101] 50-78 Jahre alt und damit deutlich jünger als das typische geriatrische Patientenkollektiv waren. Bei den Vergleichen zwischen der Patientengruppe 65-75 Jahre und über 75 Jahre war die Muskelfläche ausschließlich bei den hochaltrigen Patienten signifikant über alle Modelle hinweg mit MF assoziiert. Für die „Jüngeren“, welche vom Alter her eher den Patienten aus [101] entsprachen, ließ sich dieser Effekt hingegen nicht nachweisen.

Dies legt den Schluss nahe, dass vor allem bei den älteren geriatrischen Patienten die Muskelfläche, gemessen mit der pQCT am Unterarm, zumindest in Betracht gezogen werden muss für eine Einschätzung des Risikos von MF.

Gerade vor dem Hintergrund der steigenden Prävalenz der Sarkopenie und den enormen Gesundheitsfolgen von Hüftfrakturen ist die weitere Untersuchung der Assoziation der Muskelfläche mit osteoporotischen Frakturen von entscheidendem Interesse. Die Sarkopenie wird, wie eingangs beschrieben, nicht nur durch die Muskelmasse allein bestimmt, sondern geht mit einer Verringerung der Muskelqualität und Muskelfunktionalität einher. Ein Maß für die Muskelqualität kann die Muskeldichte darstellen, ein Parameter für die Funktionalität die Ganggeschwindigkeit. Die Messung der Muskelfläche am Unterarm bildet also nur einen kleinen Teil der Erkrankung Sarkopenie ab. Leider wurde in dieser Arbeit, wie in Kapitel 5.2.4 erwähnt, keine Ganzkörper-DXA durchgeführt, sodass das Vorliegen einer Sarkopenie nicht weiter in die Auswertung einfluss. Dennoch ist eine Koinzidenz von Sarkopenie und Osteoporose auch in dieser Patientengruppe denkbar. Allein schon aus rein statischen Gründen ist aufgrund der erhöhten Prävalenz der Sarkopenie in den entsprechenden Altersgruppen (bei den über 80-Jährigen zwischen 11 % und 50 % [50]) auch eine erhöhte Prävalenz in der Gruppe der Studienteilnehmer anzunehmen. Aber auch aufgrund der verminderten Muskelquerschnittsflächen bei frakturierten Patienten ist an ein Vorliegen einer Sarkopenie, und somit auch an die Möglichkeit einer Osteosarkopenie zumindest zu denken. Daher sollten zukünftig die Muskeln, die Muskelfläche und Muskeldichte, aber auch die Funktionalität longitudinal auf ihre Vorhersagekraft von MF untersucht werden.

5.3.4 Frakturassoziationen in den verschiedenen Altersgruppen

Das Patientenkollektiv aus 168 Patienten wurde für einige Analysen in eine Gruppe der Patienten zwischen 65 und 75 Jahren sowie in eine Gruppe ab 76 Jahren unterteilt. Auch innerhalb der geriatrischen Patientengruppe, die allein in dieser Studie eine Altersspanne von 32 Jahren abdeckte, liegen altersbedingte Unterschiede vor. Ältere Patienten leiden häufiger an Sarkopenie, weisen allein dadurch bereits ein höheres Sturzrisiko auf und sind

häufiger an Osteoporose bzw. einer niedrigeren Knochendichte erkrankt. Von der Recke et al. [80] und weitere Autoren [81], [82] zeigten eine degenerative Beeinflussung der DXA bereits bei den Patienten ab 65 Jahren, wobei davon auszugehen ist, dass diese Verfälschungen der BMD im höheren Alter noch weiter zunehmen, zumindest aber weiterhin bestehen bleiben. Um diesen Unterschieden gerecht zu werden, wurde eine zusätzliche in zwei Altersgruppen getrennte Analyse durchgeführt. Durch die Wahl von 75 Jahren bzw. 76 Jahren als Grenzwert zwischen den beiden Gruppen wurden bei einem durchschnittlichen Alter von 76,3 Jahren mit jeweils 77 bzw. 91 Patienten zwei in etwa vergleichbare Gruppen geschaffen.

Die verschiedenen Major Fractures weisen wie gezeigt unterschiedliche Häufigkeiten in diesen Altersgruppen auf. So erlitten DRF häufiger die „Jüngeren“ bis einschließlich 75 Jahren, Femurfrakturen ereilten hingegen öfter die Älteren, während WKF gleich häufig auf beide Gruppen verteilt waren. Da DRF mit der totalen und trabekulären pQCT BMD und WKF mit der trabekulären BMD signifikant assoziiert sind, welche die häufigsten Frakturen bei den höchstens 75 Jahre alten Studienteilnehmern sind, erscheint es schlüssig, dass bei dieser Altersgruppe die MF insgesamt ebenfalls mit der totalen und trabekulären BMD assoziiert sind.

Bei den Älteren hingegen waren neben WKF vor allem Hüftfrakturen häufig, wobei letztere signifikant mit der kortikalen pQCT BMD assoziiert waren. Auch in der Assoziation zwischen MF bei Patienten >75 Jahre zeigte sich in dem unadjustierten Modell bzw. dem zweiten um Alter und Geschlecht adjustierten Modell die trabekuläre pQCT BMD signifikant. Im voll adjustierten Modell war schließlich die kortikale BMD signifikant mit MF bei den Älteren assoziiert. Eine mögliche Erklärung für diese Assoziationen könnte in der beschriebenen unterschiedlichen Verteilung der MF liegen. Wie in Kapitel 5.3.2 diskutiert, war der Anteil an Hüftfrakturen allerdings niedrig, sodass es denkbar ist, dass vor allem in der Altersgruppe über 75 Jahren, deren Teilnehmer häufiger Hüftfrakturen erlitten, die Assoziationen zwischen MF und der DXA-BMD gemessen am Femur tatsächlich signifikanter sein könnten.

Auch bei den Jüngeren konnte keinerlei BMD-Messung mit der DXA in einem log. Regressionsmodell eine signifikante Assoziation mit MF aufweisen. Das könnte zum einem an dem hohen Anteil an DRF liegen, welche nicht nur in dieser Studie wenig Assoziation mit einer BMD der DXA aufwiesen. Auch Formica et al. [113] und Crocket et al. [101] konnten bei Patienten im vergleichbaren Alter (bis 78 Jahren) keine signifikanten Assoziationen zwischen DRF und der DXA (weder Femur noch LWS) zeigen.

Nicht nur bei den Hochaltrigen, sondern bereits schon bei den Patienten zwischen 65 und 75 Jahren ist die DXA an der LWS offenbar schon so stark in ihrer Aussagekraft eingeschränkt, dass eine Frakturassoziation nicht mehr signifikant nachzuweisen ist. Diesen Ergebnissen folgend ist die DXA, gerade an der LWS, bei geriatrischen Patienten kritisch zur alleinigen Evaluation des Frakturrisikos einzuschätzen.

5.4 Schlussfolgerung

Sowohl die Knochendichte als auch die Muskelfläche, gemessen mit der pQCT, scheinen bei geriatrischen Patienten signifikant mit Frakturen assoziiert zu sein. Daher ist die pQCT mit der Messung von Knochendichte und Muskelfläche als ein aussagekräftiges Instrument zur Beurteilung der Frakturassoziation anzusehen und daraus folgernd auch zur Einschätzung des Risikos einer osteoporotischen MF in Betracht zu ziehen. Auch im Hinblick auf die zusätzlich erhobene Muskelfläche sollte sie stärker untersucht und bei der Evaluation des Frakturrisikos berücksichtigt werden.

Gerade wenn im zunehmenden Alter der Knochenschwund immer häufiger und gravierender wird, aber dennoch viele Frakturen ohne einen entsprechenden T-Score auftreten, scheint es herausfordernder zu werden, bei der geriatrischen Patientengruppe Frakturen zuverlässig vorherzusagen. Die DXA ist zwar in diesen Fällen einfach zur Diagnosestellung heranzuziehen, weist allerdings zahlreiche Limitationen in ihrer Auswertbarkeit auf, gerade an der LWS aufgrund degenerativer Veränderungen bei älteren Patienten. In dieser Studie war die DXA LWS weder mit WKF noch mit anderen MF in verschiedenen Altersgruppen signifikant assoziiert, sodass gerade bei den Hochaltrigen von massiven Verfälschungen der BMD ausgegangen werden muss.

So empfiehlt die britische Osteoporoseleitlinie bereits bei dieser geriatrischen Patientengruppe das Hauptaugenmerk auf die DXA am Femur zu legen, da diese im Gegensatz zur DXA LWS weniger stark durch die Knochendichte verfälschende Prozesse beeinflusst scheint [118]. Auch in dieser Studie zeigte sich als einziger DXA-Wert die Knochendichte am Gesamtfemur mit proximalen Femurfrakturen assoziiert, während kein Knochenwert, gemessen an der LWS signifikante Assoziationen anzeigte.

In der geriatrischen Patientengruppe mit Osteoporose scheint die Knochendichtemessung mittels pQCT hingegen hinsichtlich der Frakturassoziation der DXA-Messung, vor allem aber der DXA an der LWS, überlegen zu sein. Zudem kann mit derselben Messung gleichzeitig auch die Muskelquerschnittsfläche erfasst werden, welche signifikant mit Frakturen assoziiert ist. Gerade bei den hochaltrigen Patienten >75 Jahren wies sie über alle Regressionsmodelle hinweg signifikante Assoziationen auf.

Deswegen sollte nun neben weiteren Untersuchungen mit der pQCT auf die Untersuchung der Muskeln ein besonderer Schwerpunkt gelegt werden, da sie über eine direkte Beeinflussung des Sturzrisikos, aber auch über mechanostatischen Beziehungen und Muscle-Bone-Crosstalk im Sinne einer Osteosarkopenie auf die Knochen und damit auch auf Frakturen einwirken. Wie in Kapitel 1.6 beschrieben weisen Patienten mit Osteosarkopenie eine eingeschränkte Mobilität auf, sowie ein bis zu 3,5-fach erhöhtes Frakturrisiko im Vergleich zu Patienten, die nur an einer Sarkopenie oder einer Osteoporose leiden [5], [78]. Mittels körperlicher Aktivität hingegen kann auf die Knochendichte ein positiver Einfluss genommen werden [44]. Obwohl die Muskulatur nun also nicht nur im Hinblick der Sturzprävention relevant ist, mangelt es an Studien, die die Frakturassoziation der Muskel-

fläche bestätigen oder bereits einen Therapieansatz für die Osteoporose über eine Therapie des Muskelschwunds evaluieren.

Daher müssen diese Ergebnisse sicherlich in prospektiv angelegten Studien validiert werden und gerade im Hinblick auf die zusätzlich erhobene Muskelfläche stärker untersucht werden. Aber diese Arbeit liefert weitere Anstöße, die Muskeln sowohl zur Einschätzung einer Sarkopenie als auch direkt zur Frakturvorhersage bei geriatrischen Patienten mehr in den Fokus zu setzen.

Die mit der pQCT gemessene Knochendichte sollte zur Evaluation des Frakturrisikos berücksichtigt werden und scheint bei geriatrischen Patienten gegenüber der DXA zur Frakturvorhersage einige Vorteile zu haben und kann so zusammen mit der DXA die Osteoporosetherapie ergänzen. Dem Zusammenspiel von Muskeln und Knochen sollte beispielsweise durch die Untersuchung der Muskelfläche bei der Einschätzung des Frakturrisikos Rechnung getragen werden.

6 Zusammenfassung

Einleitung: Die Osteoporose zählt zu den Hauptgesundheitsproblemen im Alter. Das Risiko, eine osteoporotische Fraktur zu erleiden, hängt u. a. von einer verminderten Knochendichte ab. Standardmäßig wird die Knochendichte (BMD) mittels der dualen Röntgenabsorptiometrie (DXA) erfasst. Allerdings ist diese Technik hinsichtlich ihrer Auswertbarkeit und Aussagekraft bezüglich des Frakturrisikos bei geriatrischen Patienten eingeschränkt. Vor allem bei dieser Klientel ist die Messung an der lumbalen Wirbelsäule (LWS) oft nicht auswertbar. Degenerative Veränderungen wie Osteophyten, Wirbelkörperfrakturen oder Sklerosierungen erhöhen die Knochendichte des betroffenen Wirbels fälschlicherweise deutlich. Die periphere quantitative Computertomographie (pQCT) am distalen Unterarm erfasst die Knochendichte dreidimensional, unterscheidet zwischen trabekulären und kortikalen Anteilen und bleibt von degenerativen Veränderungen weitgehend unbeeinflusst. Zusätzlich kann im gleichen Messvorgang die Muskelquerschnittsfläche bestimmt werden. Sie bietet bei einfacherer und bequemer Positionierung im Sitzen vergleichbare Präzision zur DXA.

Ziel der Studie war die Untersuchung der Assoziation der Knochendichtewerte gemessen mit DXA und pQCT mit osteoporotischen Frakturen bei geriatrischen Patienten mittels einer Querschnittsstudie unter zusätzlicher Betrachtung der Muskelfläche.

Material und Methode: 168 ältere Patienten zwischen 65 und 97 Jahren ($76,3 \pm 6,5$ Jahre; 145 Frauen) nahmen an dieser Studie teil. Dabei wurden zur Osteoporoseabklärung Laborwerte bestimmt und eine DXA-Messung an LWS und Femur (Gesamtfemur und Femurhals) durchgeführt. Zudem wurden mit Hilfe eines Fragebogens individuelle Frakturrisikofaktoren und die körperliche Aktivität erfasst. Am distalen Unterarm der dominanten bzw. der nicht-frakturierten Hand wurde mit der pQCT die Knochendichte des Radius sowie die Muskelquerschnittsfläche ermittelt. Alle Fragilitätsfrakturen wurden erfasst, hierbei zählten Frakturen der Wirbelkörper, proximale Femur- und Humerusfrakturen sowie Frakturen des Unterarmes zu den Major Osteoporotic Fractures. Aus den Ergebnissen der DXA der Lendenwirbelkörper 1-4 wurde die Dichte und der T-Score gemäß ISCD berechnet und zusammen mit der DXA am Femur für die weitere Auswertung verwendet.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm IBM® SPSS® Statistics (Version 24.0). Zur deskriptiven Statistik wurden Mittelwerte und Standardabweichungen bzw. prozentuale Anteile bestimmt. Mit Hilfe von logistischer Regression wurde bestimmt, wie gut Knochendichte und Muskelfläche, gemessen mit der pQCT, und die BMD bzw. der T-Score der DXA mit Frakturen assoziiert sind. Um Confounder zu vermeiden und den Einfluss anderer Variablen zu erkennen, wurde um verschiedene Faktoren adjustiert. Ebenso wurden die Regressionsmodelle auf zwei Altersgruppen $\leq / > 75$ Jahre angewendet. Bei allen Analysen wurde ein p-Wert $\leq 0,05$ als statistisch signifikant betrachtet.

Ergebnisse: 92 der 168 Patienten (54,8%) wiesen mindestens eine Major Fracture auf. In Regressionsmodellen zeigte sich, dass nur die totale und trabekuläre BMD sowie die Muskelfläche gemessen mit der pQCT signifikant mit Frakturen assoziiert waren. Kein Wert gemessen mit der DXA, zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit Major Fractures. Diese Ergebnisse präsentierten sich auch nach Adjustierung für Alter und Geschlecht, sowie für weitere Adjustierung um BMI, Vitamin D3, körperliche Aktivität, Kortisonmedikation, Stürze im vergangenen Jahr und Hüftfrakturen der Eltern in vergleichbarer Stärke.

Bei den Patienten ≤ 75 Jahre zeigten sich die trabekuläre und noch stärker die totale BMD signifikant mit Frakturen assoziiert. Bei der älteren Altersgruppe hingegen erwies sich über alle Modelle hinweg die Muskelfläche als signifikant assoziiert.

Zusätzlich wurden auch die Assoziationen der Messwerte von pQCT und DXA mit den verschiedenen Major Fractures untersucht. Femurfrakturen waren signifikant mit der kortikalen BMD der pQCT und der BMD/dem T-Score am Gesamtfemurs assoziiert. Vertebrale Frakturen zeigten einen signifikanten Zusammenhang mit der trabekulären BMD der pQCT, (nicht aber mit Werten der DXA). Bei Unterarmfrakturen zeigten die totale und trabekuläre BMD der pQCT sehr starke Assoziationen.

Diskussion: Die Knochendichtemessung mittels pQCT scheint in der geriatrischen Patientengruppe hinsichtlich der Frakturassoziation der DXA-Messung vor allem in Anbetracht der eingeschränkten Auswertbarkeit lumbaler DXA-Aufnahmen überlegen zu sein. Zudem kann mit derselben Messung gleichzeitig auch die Muskelquerschnittsfläche erfasst werden, welche sich gerade im Alter signifikant mit Frakturen assoziiert zeigte.

Dass die pQCT in dieser Studie deutlich besser mit Major Fractures assoziiert ist als die DXA, könnte unter anderem in dem älteren Patientenkollektiv ≥ 65 Jahre begründet sein, in welchem die DXA, vor allem an der LWS, immer mehr an Auswertbarkeit und damit Aussagekraft verliert, während von der klassischen DXA nicht erfasste Parameter wie Muskeln zusätzlich zur Knochendichte an Bedeutung gewinnen.

Einschränkend muss erwähnt werden, dass aufgrund einer geringen Teilnehmeranzahl mit Hüftfrakturen die Möglichkeit besteht, dass bei einer größeren Anzahl an Hüftfrakturen die femorale DXA auch unter allen Major Fractures besser abgeschnitten hätte. Auch wird im klinischen Alltag keine Ganzkörper-DXA durchgeführt, sodass ein Vergleich mit der Muskelmasse der DXA nicht möglich ist. Zudem handelt es sich bei diesen Analysen um eine Querschnittsstudie. Zukünftig muss diese Fragestellung daher longitudinal und mit zusätzlichen Größen der Funktionalität und der Muskeln in der geriatrischen Patientengruppe untersucht werden.

Dennoch ist nicht von der Hand zu weisen, dass bei geriatrischen Patienten die Knochendichte und Muskelfläche der pQCT besser mit Frakturen assoziiert waren als die Knochendichte der DXA und daher - auch im Hinblick auf Sarkopenie - stärker untersucht und zur Evaluation des Frakturrisikos berücksichtigt werden sollten.

7 Anhang



BAYERISCHE
LANDESÄRZTEKAMMER

Liste der Rechtfertigenden Indikationen für die Osteodensitometrie

Rechtfertigende Indikation	♀ < 50 J.	♂ < 60 J.	♀ 50-60 J.	♂ 60-70 J.	♀ 60-70 J.	♂ 70-80 J.	♀ > 70 J.	♂ > 80 J.
für Osteodensitometrien mittels ionisierender Strahlung auf der Basis der DVO-Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen								
Primäre Osteoporose								
Singuläre Wirbelkörperfraktur 2. - 3. Grades ^{*2)}	X	X	X	X				
Singuläre Wirbelkörperfraktur 1. Grades als Einzelfallentscheidung ^{*1)*2)}	X	X	X	X				
Multiple Wirbelkörperfrakturen 1.-3. Grades ^{*2)}	X	X	X	X				
Wirbelkörperfraktur(en) unabhängig vom Schweregrad ^{*2)}					X	X		
Nichtvertebrale Fraktur(en) nach dem 50. Lebensjahr als Einzelfallentscheidung ^{*2)}			X	X				
Nichtvertebrale Fraktur(en) nach dem 50. Lebensjahr ^{*2)}			X	X	X	X		
Proximale Femurfraktur einer Extremität ^{*2)}					X	X		
Immobilität					X	X		
Sekundäre Osteoporose								
Untergewicht (BMI <20 kg/m ²)					X	X		
Starkes Untergewicht mit sekundärer Amenorrhoe, Kachexie ^{*3)}	Ohne Altersbegrenzung							
Nikotinkonsum					X	X		
Cushing-Syndrom	X	X	X	X	X	X		
Subklinischer Hyperkortisolismus	X	X	X	X	X	X		
Primärer Hyperparathyreoidismus	X	X	X	X	X	X		
Wachstumshormonmangel bei Hypophyseninsuffizienz					X	X		
TSH-Werte < 0,3 mU/l					X	X		
Orale Glukokortikoidtherapie ≥ 7,5 mg Prednisolonaquivalent täglich ≥ 3 Monate	X	X						
Orale Glukokortikoidtherapie für ≥ 3 und mehr Monate unabhängig von der Dosis			X	X	X	X		
Antiandrogene Therapie als Einzelfallentscheidung ^{*1)}				X				
Klinefeltersyndrom ^{*3)}	Ohne Altersbegrenzung							
Diabetes Mellitus Typ 1					X	X		
Therapie mit Aromatasehemmern als Einzelfallentscheidung ^{*1)}			X					
Therapie mit Aromatasehemmern					X			
Zustand nach B-II-Operation oder Gastrektomie					X	X		
Resorptionserkrankungen (Morbus Crohn, Colitis u. ä.) ^{*3)}	Ohne Altersbegrenzung							
Rheumatische Erkrankungen ^{*3)}	Ohne Altersbegrenzung							
Osteomalacie ^{*3)}	Ohne Altersbegrenzung							
Weitere Indikationen								
Multiple Stürze					X	X		
Sturzbegünstigende Medikamente (Sedativa, Orthostase-verursachende Medikamente, Antidepressiva, Neuroleptika)					X	X		
Epilepsie/Antiepileptika					X	X		
Vor Organtransplantationen ^{*3)}	Ohne Altersbegrenzung							

In dieser Altersgruppe ist das Lebensalter als Risikofaktor so dominant, dass die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit für eine Fraktur auch ohne zusätzliche klinische Risikofaktoren hoch ist. In dieser Altersgruppe wird deshalb generell eine Basisdiagnostik empfohlen, sofern dies für die betreffende Person eine therapeutische Konsequenz hat.

*1) Begründungen der Einzelfallentscheidungen sind pro Untersuchung und Patient zu dokumentieren

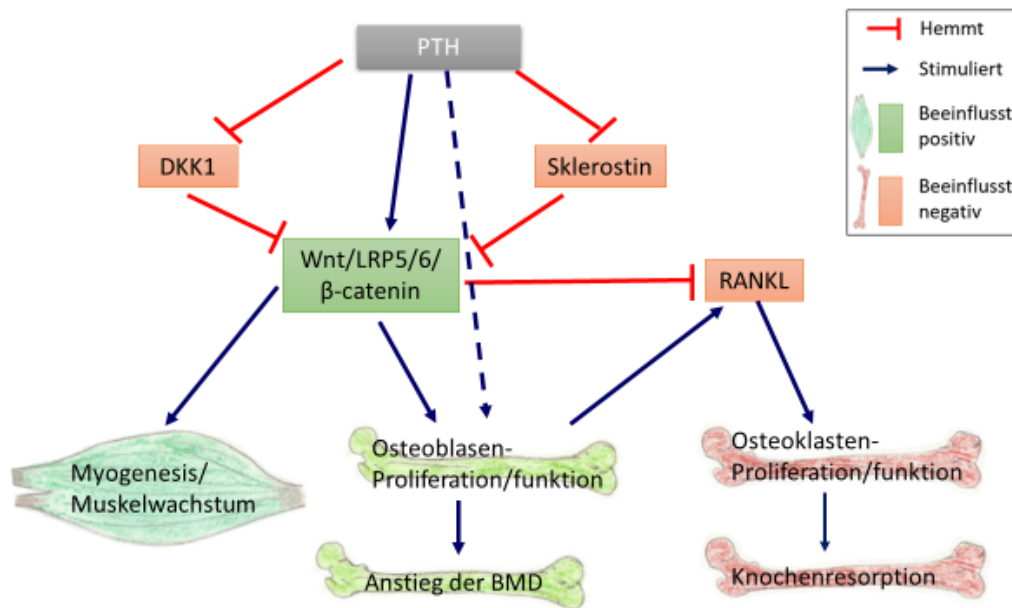
*2) Bei nicht adäquatem Trauma

*3) Erweitert durch die Ärztliche Stelle Bayerns

- Messverfahren:** Das empfohlene Standardverfahren zur Knochendichtemessung ist die Osteodensitometrie mittels der Dual-X-Ray-Absorptiometrie (DXA) an der Lendenwirbelsäule und am proximalen Femur. An der Lendenwirbelsäule wird der mittlere T-Wert derjenigen Wirbel von L1-L4 ermittelt, an denen eine auswertbare Messung möglich ist. Es müssen mindestens 2 WK beurteilbar sein. Am proximalen Femur sind der T-Wert der Gesamtfemurregion (Total Hip) und der T-Wert am Schenkelhals für die Risikobeurteilung und die Beurteilung der therapeutischen Effizienz am besten geeignet. Für die Diagnostik der Osteoporose ist die Knochendichtemessung einer Hüfte ausreichend.

Diese Liste der Rechtfertigenden Indikationen (RI) für die "Osteodensitometrie" wurde zwischen dem "Zentralen Erfahrungsaustausch der Ärztlichen Stellen" (ZÄS) <www.zaes.info und dem Dachverband Osteologie e. V. abgestimmt und von der Ärztlichen Stelle „Osteodensitometrie“ Bayerns erweitert. Sie dient als konsenterte Orientierungshilfe für die Überprüfungen nach § 17 a RöV.

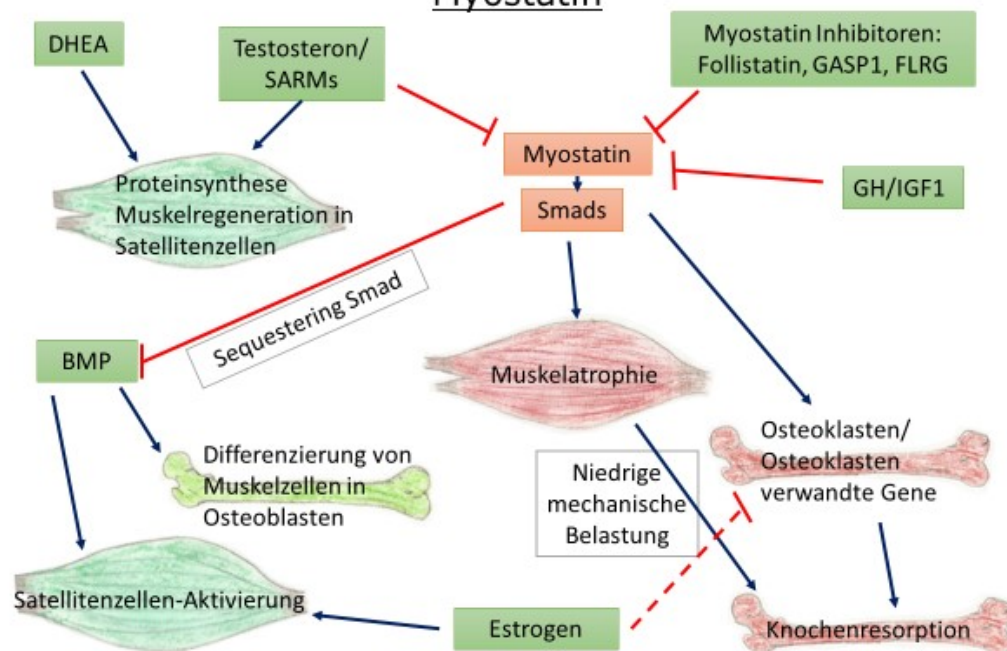
Wnt-β-catenin-Signalweg und PTH



DKK1=Dickkopf1; PTH= Parathormon; LRP= Low-density lipoprotein receptor-related protein; RANKL=Receptor activator of NF- κ B Ligand

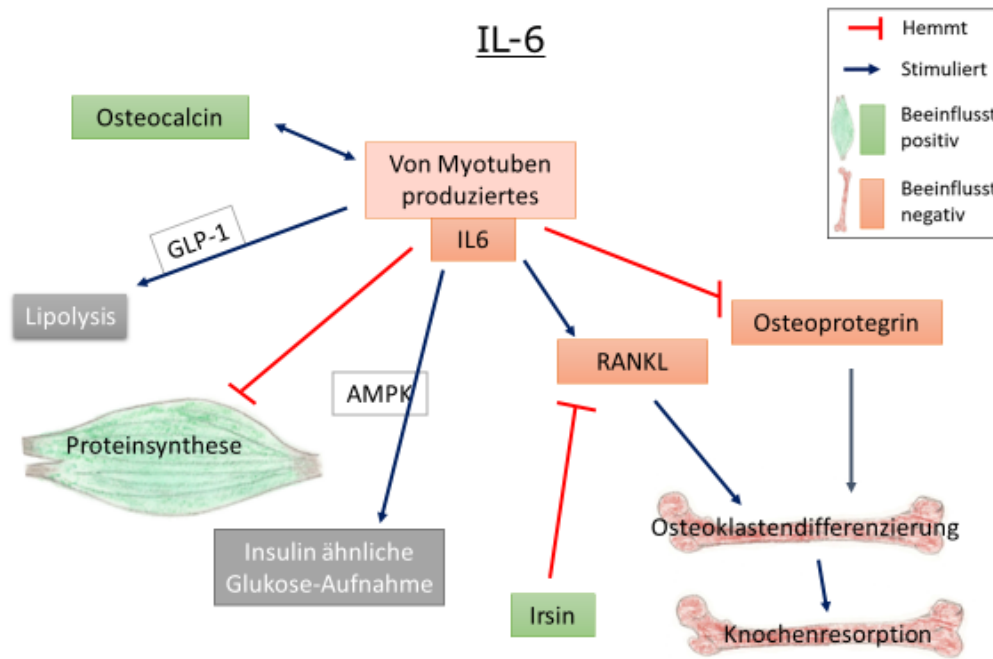
Anhang 2 Schaubild über die Interaktion zwischen Wnt-Signalweg und Knochen bzw. Muskel [55]–[59], [70], [73]

Myostatin



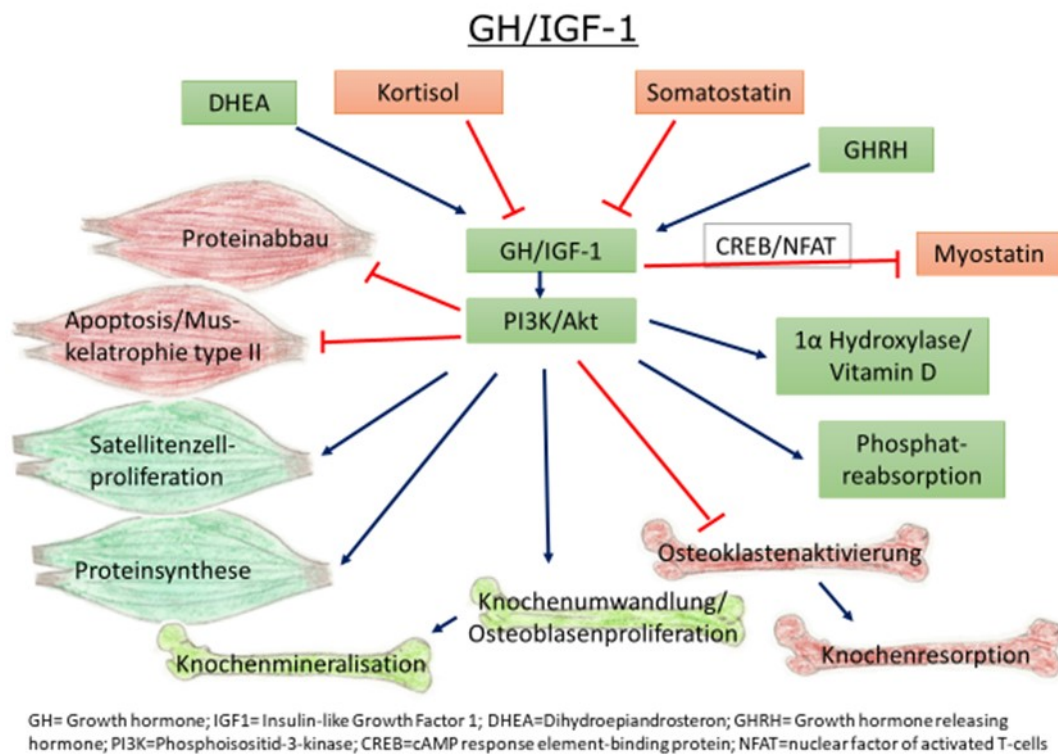
DHEA=Dihydroepiandrosteron; SARM=Selektive Androgen Rezeptor Modulatoren; GASP1=GDF assoz. Serumpoteine 1; FLRG=Follistatin related gene; BMP=Bone morphogenetic protein; GH= Growth hormone; IGF1= Insulin-like Growth Factor 1

Anhang 3 Schaubild über die Interaktion von Myostatin mit Knochen bzw. Muskel [55], [60]–[63], [70], [71]



GLP1=Glucagon like peptide 1; IL6=Interleukin 6; AMPK=AMP-adeptent kinase; RANKL=Receptor activator of NF-kB Ligand

Anhang 4 Schaubild der Interaktion zwischen IL-6 und Knochen bzw. Muskeln [56], [68], [70]




GH= Growth hormone; IGF1= Insulin-like Growth Factor 1; DHEA=Dihydroepiandrosteron; GHRH= Growth hormone releasing hormone; PI3K=Phosphoisositid-3-kinase; CREB=cAMP response element-binding protein; NFAT=nuclear factor of activated T-cells

Anhang 5 Schaubild der Interaktion von GH/IGF-1 mit Knochen bzw. Muskeln [62], [64], [65], [70], [71]

	Gesamtdauer D [Min.] in 2 Wochen	I	I x D
Spazieren gehen		3,5	
Gartenarbeit		4,5	
Wandern		6,0	
Fahrrad fahren		4,0	
Tanzen		5,5	
Joggen/Walken		6,0	
Schwimmen		6,0	
Health Club		6,0	
Gymnastik		4,5	
Treppen steigen		3,5	
Golf		5,0	

Anhang 6 Berechnung der Aktivitätskalorien auf Basis einer Kurzversion des Minnesota Leisure Time Activity Questionnaire (I = Intensitätsfaktor der jeweiligen Aktivität)

LMU	KLINIKUM <small>DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN</small>	<small>CAMPUS GROSSHADERN CAMPUS INNENSTADT OSTEOLOGISCHES SCHWERPUNKTZENTRUM (DVO)</small>	
------------	-----------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

Patientenetikett

Alter _____ Jahre
 Gewicht _____ kg
 Körpergröße aktuell _____ cm
 Körpergröße früher _____ cm

RISIKOFRAGEBOGEN

Erfassung des Knochenbruchrisikos

- Hatte Ihre Mutter/Ihr Vater einen Oberschenkelhalsbruch? _____ ☐ ja ☐ nein
- Rauchen Sie? _____ ☐ ja ☐ nein
- Leiden Sie an einer chronischen Lungenerkrankung (z.B. COPD)? _____ ☐ ja ☐ nein
- Sind Sie in den letzten 12 Monaten mehrmals gestürzt? _____ ☐ ja ☐ nein

Nehmen Sie eines der folgenden Medikamente ein? Wenn ja, bitte ankreuzen:

- ☐ Cortison, Dosis: _____
- ☐ Blutzuckersenkendes Medikament (Glitazone)
- ☐ Anti-Östrogentherapie (Aromatasehemmer: Arimidex, Femara)
- ☐ Magenschutzpräparate (Pantozol, Omeprazol)?

Wurden Sie am Magen operiert? (Magenresektion)? _____ ☐ ja ☐ nein

Liegt bei Ihnen eine der folgenden Grunderkrankungen vor? Wenn ja, bitte ankreuzen:

- ☐ Anfallsleiden (Epilepsie)
- ☐ Krebserkrankung: _____
- ☐ erhöhter Cortisolspiegel (Cushing Syndrom)
- ☐ Nebenschilddrüsenüberfunktion oder Tumor
- ☐ Wachstumshormonmangel
- ☐ rheumatoide Arthritis
- ☐ chronische Erkrankung des Dünndarms/Glutenunverträglichkeit (Zöliakie)
- ☐ Diabetes mellitus
- ☐ Schilddrüsenüberfunktion/-unterfunktion
- ☐ Erkrankung der Wirbelsäule: Spondylitis ankylosans (M. Bechterew)
- ☐ erniedrigter Natriumspiegel im Blut

Knochenbrüche

Bitte kreuzen Sie an, wenn Sie einen Bruch erlitten haben von

- | | | |
|-------------------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------------------------|
| <input type="radio"/> einem Wirbelkörper | Wann? _____ | Wie? <input type="radio"/> Unfall <input type="radio"/> Sturz |
| <input type="radio"/> Handgelenk / Unterarm | _____ | <input type="radio"/> Unfall <input type="radio"/> Sturz |
| <input type="radio"/> Oberschenkel / Oberschenkelhals | _____ | <input type="radio"/> Unfall <input type="radio"/> Sturz |
| <input type="radio"/> oder an anderer Stelle: _____ | _____ | <input type="radio"/> Unfall <input type="radio"/> Sturz |

Algorithmus-unabhängige Risikofaktoren**Erfassung der körperlichen Aktivität**

- Verlassen Sie (fast) täglich Ihre Wohnung für mehr als eine Stunde? ☐ ja ☐ nein
- Versorgen Sie Ihren Haushalt weitgehend alleine? ☐ ja ☐ nein
- Benötigen Sie Hilfe beim Einkaufen? ☐ ja ☐ nein
- Treiben Sie regelmäßig Sport (mindestens 1x/Woche)? ☐ ja ☐ nein

Sportart(en): _____

Erfassung des Sturzrisikos

- Stolpern Sie häufig? ☐ ja ☐ nein
- Ist Ihnen oft schwindelig? ☐ ja ☐ nein
- Sind Sie gehbehindert? ☐ ja ☐ nein
- Benutzen Sie eine Gehhilfe? ☐ ja ☐ nein
- Nehmen Sie regelmäßig Beruhigungs- oder Schlafmittel ein? ☐ ja ☐ nein

Ernährungsgewohnheiten/Medikamenteneinnahme

- Trinken Sie täglich ca. 1/2 Liter Milch oder essen 1 Becher Joghurt oder 2 Scheiben Käse? ☐ ja ☐ nein
- Haben Sie oft Durchfall oder vertragen Sie bestimmte Lebensmittel nicht? ☐ ja ☐ nein
- Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein? ☐ ja ☐ nein

Wenn ja, welche? _____

Mit meiner Unterschrift erkläre ich mich einverstanden, dass meine Behandlungsdaten gespeichert und vertraulich ausgewertet werden dürfen.

Datum _____

Unterschrift der Patientin/des Patienten

	Alle Patienten (n=168)	Patienten ≤ 75 Jahre (n=77)	Patienten > 75 Jahre (n=91)	p-Wert t-Test/ χ^2
Alter [Jahre]	76,3 (6,5)	70,7 (2,8)	81,0 (4,7)	<0,001
Weiblich [%]	86,3	90,9	82,4	0,111*
Major fracture [%]	54,8	57,1	52,7	0,568*
BMI [kg/m ²]	25,3 (4,8)	25,2 (4,7)	25,4 (5,0)	0,777
Körperliche Aktivität [kcal]	1427 (1571)	1948 (1801)	986 (1189)	<0,001
Elterliche Hüftfraktur [%]	12,3	11,9	12,7	0,889*
Stürze im vergangenen Jahr [%]	19,0	14,0	23,4	0,188*
Glukokortikoid-Einnahme [%]	14,6	16,9	12,5	0,486*
Vitamin D3 [ng/ml]	30,3 (12,8)	35,4 (12,0)	26,4 (12,1)	<0,001
pQCT totale BMD [mg/cm ³]	242,4 (56,1)	242,9 (58,6)	242,1 (54,2)	0,933
pQCT trabekuläre BMD [mg/cm ³]	150,3 (48,0)	145,4 (46,5)	154,3 (49,1)	0,232
pQCT kortikale BMD [mg/cm ³]	1077,2 (58,0)	1081,1 (58,2)	1073,9 (58,0)	0,426
pQCT Muskelfläche [mm ²]	2684 (610)	2695 (533)	2675 (671)	0,841
DXA LWS BMD [g/cm ²] ¹	0,951 (0,184)	0,948 (0,177)	0,955 (0,191)	0,833
DXA Gesamtfemur BMD [g/cm ²]	0,793 (0,153)	0,797 (0,141)	0,789 (0,163)	0,735
DXA Femurhals BMD [g/cm ²]	0,771 (0,130)	0,777 (0,128)	0,766 (0,132)	0,624
DXA LWS [T-Score] ¹	-1,8 (1,5)	-1,8 (1,6)	-1,9 (1,5)	0,543
DXA Gesamtfemur [T-Score]	-1,7 (1,1)	-1,7 (1,1)	-1,8 (1,2)	0,653
DXA Femurhals [T-Score]	-1,9 (1,0)	-1,8 (1,0)	-1,9 (1,0)	0,522

Patientencharakteristika: Mittelwert (Standardabweichung), sofern nicht anders angegeben

p-Werte zwischen der Gruppe der Patienten mit und ohne Major Fracture wurden mit t-Test berechnet

* p-Werte wurden mittels χ^2 -Test berechnet

¹ Ausschluss von Wirbelkörper, die um >1 T-Score von den benachbarten WK abweichen (ISCD)

Anhang 9 Tabelle der Patientencharakteristika der Studienkohorte und Vergleich zwischen den Patienten beider Altersgruppen

8 Literaturverzeichnis

- [1] Dachverband Osteologie e.V., "Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. 2014 -," pp. 1–250, 2014.
- [2] Consensus Development Conference, "Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis," *Am. J. Med.*, vol. 94, no. 6, pp. 646–650, 1993.
- [3] C. Scheidt-Nave, D. Banzer, and K. Abendroth, "Schlussbericht Multizentrische Studie zu Verteilung, Determination und prädiktivem Wert der Knochendichte in der deutschen Bevölkerung," *Förderprojekt des Bundesministeriums für Forsch. und Technol.*, pp. 1–45, 1997.
- [4] A. Cruz-Jentoft *et al.*, "Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis," *Age Ageing*, no. 1, pp. 1–16, 2018.
- [5] R. Yu, J. Leung, and J. Woo, "Incremental predictive value of sarcopenia for incident fracture in an elderly Chinese cohort: results from the Osteoporotic Fractures in Men (MrOs) Study.," *J. Am. Med. Dir. Assoc.*, vol. 15, no. 8, pp. 551–558, Aug. 2014.
- [6] "Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group.," *World Health Organ. Tech. Rep. Ser.*, vol. 843, pp. 1–129, 1994.
- [7] E. M. Lewiecki *et al.*, "Best Practices for Dual-Energy X-ray Absorptiometry Measurement and Reporting: International Society for Clinical Densitometry Guidance," *J. Clin. Densitom.*, vol. 19, no. 2, pp. 127–140, 2016.
- [8] A. M. Parfitt, C. H. E. Mathews, A. B. Villanueva, M. Kleerekoper, B. Frame, and D. S. Rao, "Relationships between surface, volume, and thickness of iliac trabecular bone in aging and in osteoporosis. Implications for the microanatomic and cellular mechanisms of bone loss," *J. Clin. Invest.*, vol. 72, no. 4, pp. 1396–1409, 1983.
- [9] P. Sambrook and C. Cooper, "Osteoporosis.," *Lancet (London, England)*, vol. 367, no. 9527, pp. 2010–8, 2006.
- [10] R. M. Zebaze *et al.*, "Intracortical remodelling and porosity in the distal radius and post-mortem femurs of women: a cross-sectional study," *Lancet*, vol. 375, no. 9727, pp. 1729–1736, 2010.
- [11] R. Eastell, H. W. Wahner, M. O'Fallon, P. C. Amadio, L. J. Melton, and B. L. Riggs, "Unequal decrease in bone density of lumbar spine and ultradistal radius in Colles' and vertebral fracture syndromes," *J. Clin. Invest.*, vol. 83, no. 1, pp. 168–174, 1989.
- [12] R. Eastell, L. Mosekilde, S. F. Hodgson, and B. L. Riggs, "Proportion of human vertebral body bone that is cancellous.," *J. Bone Miner. Res.*, vol. 5, no. 12, pp. 1237–1241, Dec. 1990.
- [13] K. Lippuner, H. Johansson, J. A. Kanis, and R. Rizzoli, "Remaining lifetime and absolute 10-year probabilities of osteoporotic fracture in Swiss men and women," *Osteoporos. Int.*, vol. 20, no. 7, pp. 1131–1140, 2009.
- [14] T. P. Van Staa, E. M. Dennison, H. G. M. Leufkens, and C. Cooper, "Epidemiology of fractures in England and Wales," *Bone*, vol. 29, no. 6, pp. 517–522, 2001.
- [15] F. Borgström *et al.*, "Costs and quality of life associated with osteoporosis-related fractures in Sweden," *Osteoporos. Int.*, vol. 17, no. 5, pp. 637–650, 2006.
- [16] P. Lips and N. M. van Schoor, "Quality of life in patients with osteoporosis.," *Osteoporos. Int.*, vol. 16, no. 5, pp. 447–455, May 2005.
- [17] A. S. Nazrun, M. N. Tzwar, S. A. Mokhtar, and I. N. Mohamed, "A systematic review of the outcomes of osteoporotic fracture patients after hospital discharge : morbidity , subsequent fractures , and mortality," *Dove Press threapentics Clin. risk Manag.*, pp. 937–948, 2014.

- [18] O. Johnell *et al.*, "Mortality after osteoporotic fractures," *Osteoporos. Int.*, vol. 15, no. 1, pp. 38–42, Jan. 2004.
- [19] A. Söderqvist *et al.*, "Prediction of mortality in elderly patients with hip fractures: A two-year prospective study of 1,944 patients," *Gerontology*, vol. 55, no. 5, pp. 496–504, 2009.
- [20] F. Bleibler, A. Konnopka, P. Benzinger, K. Rapp, and H.-H. König, "The health burden and costs of incident fractures attributable to osteoporosis from 2010 to 2050 in Germany--a demographic simulation model," *Osteoporos. Int.*, vol. 24, no. 3, pp. 835–847, Mar. 2013.
- [21] "WHO Scientific group on the assessment of osteoporosis at primary health," no. May 2004, pp. 5–7.
- [22] J. A. Kanis, O. Johnell, A. Oden, A. Dawson, C. De Laet, and B. Jonsson, "Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds," *Osteoporos. Int.*, vol. 12, no. 12, pp. 989–995, 2001.
- [23] A. Icks, W. Arend, C. Becker, K. Rapp, P. Jungbluth, and B. Haastert, "Incidence of hip fractures in Germany, 1995 – 2010," 2013.
- [24] A. Icks, B. Haastert, M. Wildner, C. Becker, and G. Meyer, "Trend of hip fracture incidence in Germany 1995-2004: A population-based study," *Osteoporos. Int.*, vol. 19, no. 8, pp. 1139–1145, 2008.
- [25] EPOS Group, "The relationship between bone density and incident vertebral fracture in men and women," *J. Bone Miner. Res.*, vol. 17, no. 12, pp. 2214–21, 2002.
- [26] H. K. Genant, J. G. Gallagher, L. Palermo, and M. Nevitt, "Comparison of semiquantitative visual and quantitative morphometric assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis," *J. Bone Miner. Res.*, vol. 11, no. 7, pp. 984–996, 1996.
- [27] H. Johansson, A. Odén, E. V. McCloskey, and J. A. Kanis, "Mild morphometric vertebral fractures predict vertebral fractures but not non-vertebral fractures," *Osteoporos. Int.*, vol. 25, no. 1, pp. 235–241, 2014.
- [28] J. A. Kanis *et al.*, "A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk," *Bone*, vol. 35, no. 2, pp. 375–382, 2004.
- [29] O. Johnell *et al.*, "Fracture risk following an osteoporotic fracture," *Osteoporos. Int.*, vol. 15, no. 3, pp. 175–179, 2004.
- [30] L. M. Giangregorio and W. D. Leslie, "Time since prior fracture is a risk modifier for 10-year osteoporotic fractures," *J. Bone Miner. Res.*, vol. 25, no. 6, pp. 1400–1405, 2010.
- [31] S. Gehlbach *et al.*, "Previous fractures at multiple sites increase the risk for subsequent fractures: The global longitudinal study of osteoporosis in women," *J. Bone Miner. Res.*, vol. 27, no. 3, pp. 645–653, 2012.
- [32] J. M. Pritchard, L. M. Giangregorio, G. Ioannidis, A. Papaioannou, J. D. Adachi, and W. D. Leslie, "Ankle fractures do not predict osteoporotic fractures in women with or without diabetes," *Osteoporos. Int.*, vol. 23, no. 3, pp. 957–962, 2012.
- [33] G. Albrand, F. Munoz, E. Sornay-Rendu, F. DuBoeuf, and P. D. Delmas, "Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: The OFELY Study," *Bone*, vol. 32, no. 1, pp. 78–85, 2003.
- [34] J. A. Kanis *et al.*, "A family history of fracture and fracture risk: A meta-analysis," *Bone*, vol. 35, no. 5, pp. 1029–1037, 2004.
- [35] H. Johansson *et al.*, "A meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women," *J. Bone Miner. Res.*, vol. 29, no. 1, pp. 223–233, 2014.
- [36] C. De Laet *et al.*, "Body mass index as a predictor of fracture risk: A meta-analysis," *Osteoporos. Int.*, vol. 16, no. 11, pp. 1330–1338, 2005.
- [37] J. E. Compston *et al.*, "Obesity is not protective against fracture in postmenopausal women: Glow," *Am. J. Med.*, vol. 124, no. 11, pp. 1043–1050, 2011.

- [38] S. R. Cummings *et al.*, “Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women,” *N. Engl. J. Med.*, pp. 733–738, 1998.
- [39] T. P. Van Staa, H. G. M. Leufkens, L. Abenhaim, B. Zhang, and C. Cooper, “Use of Oral Corticosteroids and Risk of Fractures,” *J. Bone Miner. Res.*, vol. 15, no. 6, pp. 993–1000, 2000.
- [40] T. P. Van Staa, H. G. M. Leufkens, and C. Cooper, “The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: A meta-analysis,” *Osteoporos. Int.*, vol. 13, no. 10, pp. 777–787, 2002.
- [41] D. Marshall, O. Johnell, and H. Wedel, “Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures,” *Bmj*, vol. 312, no. 7041, pp. 1254–1259, 1996.
- [42] P. M. Camacho *et al.*, “American Association of clinical endocrinologists and American College of Endocrinology: Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis - 2016 - Executive summary,” *Endocr. Pract.*, vol. 22, no. 9, pp. 1111–1118, 2016.
- [43] S. Baim *et al.*, “Official Positions 2015 ISCD Combined Adult and Pediatric,” *ISCD Position Pap.*, pp. 1–21., 2015.
- [44] T. E. Howe *et al.*, “Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women,” *Cochrane database Syst. Rev.*, no. 7, p. CD000333, Jul. 2011.
- [45] V. A. Moyer, “Vitamin D and calcium supplementation to prevent fractures in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement,” *Ann. Intern. Med.*, vol. 158, no. 9, pp. 691–696, May 2013.
- [46] M. M. Schnitzler, “Pharmakologie zu Schilddrüsenerkrankungen und Osteoporose,” 2016. [Online]. Available: med.moodle.elearning.lmu.de. [Accessed: 14-Jan-2016].
- [47] S. D. Anker, J. E. Morley, and S. von Haehling, “Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia,” *J. Cachexia. Sarcopenia Muscle*, vol. 7, no. 5, pp. 512–514, Dec. 2016.
- [48] A. J. Cruz-Jentoft *et al.*, “Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis,” *Age Ageing*, vol. 39, no. 4, pp. 412–423, 2010.
- [49] M. Visser, “Epidemiology of Muscle Mass Loss with Age,” in *Sarcopenia*, John Wiley & Sons, Ltd, 2012, pp. 1–7.
- [50] S. von Haehling, J. E. Morley, and S. D. Anker, “An overview of sarcopenia: Facts and numbers on prevalence and clinical impact,” *J. Cachexia. Sarcopenia Muscle*, vol. 1, no. 2, pp. 129–133, 2010.
- [51] T. Lang, J. A. Cauley, F. Tyllavsky, D. Bauer, S. Cummings, and T. B. Harris, “Computed tomographic measurements of thigh muscle cross-sectional area and attenuation coefficient predict hip fracture: The health, aging, and body composition study,” *J. Bone Miner. Res.*, vol. 25, no. 3, pp. 513–519, 2010.
- [52] S. L. Budui, A. P. Rossi, and M. Zamboni, “The pathogenetic bases of sarcopenia,” *Clin. Cases Miner. Bone Metab.*, vol. 12, no. 1, pp. 22–26, 2015.
- [53] M. C. Erlandson, A. L. Lorbergs, S. Mathur, and A. M. Cheung, “Muscle analysis using pQCT, DXA and MRI,” *Eur. J. Radiol.*, vol. 85, no. 8, pp. 1505–1511, 2016.
- [54] J. H. Keyak, A. K. Koyama, A. LeBlanc, Y. Lu, and T. F. Lang, “Reduction in proximal femoral strength due to long-duration spaceflight,” *Bone*, vol. 44, no. 3, pp. 449–453, Mar. 2009.
- [55] D. B. Maurel and K. Jähn, “Muscle – Bone Crosstalk : Emerging Opportunities for Novel Therapeutic Approaches to Treat Musculoskeletal Pathologies,” 2017.
- [56] Bonewald, “Forum on Bone and Skeletal Muscle Interactions: Summary of the proceedings of an ASBMR Workshop,” *J Bone Min. Res.*, vol. 193, no. 1, pp. 118–125, 2013.
- [57] J.-Y. Reginster, C. Beaudart, F. Buckinx, and O. Bruyère, “Osteoporosis and sarcopenia,”

- Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, vol. 19, no. 1, pp. 31–36, 2016.
- [58] R. Baron and E. Hesse, “Update on bone anabolics in osteoporosis treatment: Rationale, current status, and perspectives,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 97, no. 2, pp. 311–325, 2012.
- [59] M. Laurent, E. Gielen, F. Claessens, S. Boonen, and D. Vanderschueren, “Osteoporosis in older men: Recent advances in pathophysiology and treatment,” *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 27, no. 4, pp. 527–539, 2013.
- [60] G. Vitale, M. Cesari, and D. Mari, “Aging of the endocrine system and its potential impact on sarcopenia,” *Eur. J. Intern. Med.*, vol. 35, pp. 10–15, 2016.
- [61] F. Curcio *et al.*, “Biomarkers in sarcopenia: A multifactorial approach,” *Exp. Gerontol.*, vol. 85, pp. 1–8, 2016.
- [62] R. Zuloaga, E. N. Fuentes, A. Molina, and J. A. Valdés, “The cAMP Response Element Binding protein (CREB) is activated by Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) and regulates myostatin gene expression in skeletal myoblast,” *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 440, no. 2, pp. 258–264, 2013.
- [63] M. Scimeca *et al.*, “Bone Morphogenetic Proteins and myostatin pathways: key mediator of human sarcopenia,” *J. Transl. Med.*, vol. 15, no. 1, p. 34, 2017.
- [64] A. Dawson and E. Dennison, “Europe PMC Funders Group Measuring the musculoskeletal aging phenotype,” pp. 13–17, 2017.
- [65] S. Perrini, L. Laviola, M. C. Carreira, A. Cignarelli, A. Natalicchio, and F. Giorgino, “The GH/IGF1 axis and signaling pathways in the muscle and bone: Mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and osteoporosis,” *J. Endocrinol.*, vol. 205, no. 3, pp. 201–210, 2010.
- [66] H. P. Hirschfeld, R. Kinsella, and G. Duque, “Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide,” *Osteoporos. Int.*, vol. 28, no. 10, pp. 2781–2790, 2017.
- [67] M. Brotto and M. L. Johnson, “Endocrine crosstalk between muscle and bone,” *Curr. Osteoporos. Rep.*, vol. 12, no. 2, pp. 135–141, 2014.
- [68] G. Karsenty and P. Mera, “Molecular bases of the crosstalk between bone and muscle,” *Bone*, 2017.
- [69] G. Karsenty and E. N. Olson, “Bone and Muscle Endocrine Functions: Unexpected Paradigms of Inter-organ Communication,” *Cell*, vol. 164, no. 6, pp. 1248–1256, 2016.
- [70] C. Tagliaferri, Y. Wittrant, M. J. Davicco, S. Walrand, and V. Coxam, “Muscle and bone, two interconnected tissues,” *Ageing Res. Rev.*, vol. 21, pp. 55–70, 2015.
- [71] C. M. Girgis, N. Mokbel, and D. J. DiGirolamo, “Therapies for musculoskeletal disease: Can we treat two birds with one stone?,” *Curr. Osteoporos. Rep.*, vol. 12, no. 2, pp. 142–153, 2014.
- [72] P. Anagnostis, C. Dimopoulou, S. Karras, I. Lambrinoudaki, and D. G. Goulis, “Sarcopenia in post-menopausal women: Is there any role for vitamin D?,” *Maturitas*, vol. 82, no. 1, pp. 56–64, 2015.
- [73] M. Kawai, U. I. Mödder, S. Khosla, and C. J. Rosen, “Emerging therapeutic opportunities for skeletal restoration,” *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 10, no. 2, pp. 141–156, 2011.
- [74] M. Drey, C. C. Sieber, T. Bertsch, J. M. Bauer, R. Schmidmaier, and The FiAT intervention group, “Osteosarcopenia is more than sarcopenia and osteopenia alone,” *Ageing Clin. Exp. Res.*, vol. 28, no. 5, pp. 895–899, 2016.
- [75] F. Landi *et al.*, “Sarcopenia as a risk factor for falls in elderly individuals: Results from the iSIRENTE study,” *Clin. Nutr.*, vol. 31, no. 5, pp. 652–658, 2012.
- [76] M. Di Monaco, F. Vallero, R. Di Monaco, and R. Tappero, “Prevalence of sarcopenia and its association with osteoporosis in 313 older women following a hip fracture,” *Arch. Gerontol. Geriatr.*, vol. 52, no. 1, pp. 71–74, 2011.

- [77] A. J. Cruz-Jentoft and J. E. Morley, *Sarcopenia*. 2012.
- [78] Y. R. Huo *et al.*, "Phenotype of Osteosarcopenia in Older Individuals With a History of Falling," *J. Am. Med. Dir. Assoc.*, vol. 16, no. 4, pp. 290–295, 2015.
- [79] S. C. . Schuit *et al.*, "Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study," *Bone*, vol. 34, no. 1, pp. 195–202, 2004.
- [80] P. Von Der Recke, M. A. Hansen, K. Overgaard, and C. Christiansen, "The impact of degenerative conditions in the spine on bone mineral density and fracture risk prediction," *Osteoporos. Int.*, vol. 6, no. 1, pp. 43–49, 1996.
- [81] E. S. Orwoll, S. K. Oviatt, and T. Mann, "The impact of osteophytic and vascular calcifications on vertebral mineral density measurements in men," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 70, no. 4, pp. 1202–1207, 1990.
- [82] L. C. Paiva, S. Filardi, A. M. Pinto-Neto, A. Samara, and J. F. Marques Neto, "Impact of degenerative radiographic abnormalities and vertebral fractures on spinal bone density of women with osteoporosis," *Sao Paulo Med. J.*, vol. 120, no. 1, pp. 9–12, 2002.
- [83] N. B. Watts, "Fundamentals and pitfalls of bone densitometry using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)," *Osteoporos. Int.*, vol. 15, no. 11, pp. 847–854, 2004.
- [84] S. Izadyar, S. Golbarg, A. Takavar, and S. S. Zakariaee, "The Effect of the Lumbar Vertebral Malpositioning on Bone Mineral Density Measurements of the Lumbar Spine by Dual-Energy X-Ray Absorptiometry," *J. Clin. Densitom.*, vol. 19, no. 3, pp. 277–281, 2016.
- [85] S. L. Morgan and G. L. Prater, "Quality in dual-energy X-ray absorptiometry scans," *Bone*, vol. 104, pp. 13–28, 2017.
- [86] E. W. Yu, B. J. Thomas, J. K. Brown, and J. S. Finkelstein, "Simulated increases in body fat and errors in bone mineral density measurements by DXA and QCT," *J. Bone Miner. Res.*, vol. 27, no. 1, pp. 119–124, 2012.
- [87] J. A. Kanis and C. C. Glüer, "An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation," *Osteoporos. Int.*, vol. 11, no. 3, pp. 192–202, 2000.
- [88] A. Y. Karahan *et al.*, "Common Mistakes in the Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DXA) in Turkey. A Retrospective Descriptive Multicenter Study," *Acta medica (Hradec Kral.*, vol. 59, no. 4, pp. 117–123, 2017.
- [89] U. Heilmeyer, J. Youm, S. Torabi, and T. M. Link, "Osteoporosis Imaging in the Geriatric Patient," *Curr. Radiol. Rep.*, vol. 4, no. 4, p. 18, 2016.
- [90] I. Gorai, K. Nonaka, H. Kishimoto, H. Sakata, Y. Fujii, and T. Fujita, "Cut-off values determined for vertebral fracture by peripheral quantitative computed tomography in Japanese women," *Osteoporos. Int.*, vol. 12, no. 9, pp. 741–748, 2001.
- [91] H. Kröger, P. Vainio, J. Nieminen, and A. Kotaniemi, "Comparison of different models for interpreting bone mineral density measurements using DXA and MRI technology," *Bone*, vol. 17, no. 2, pp. 157–159, 1995.
- [92] K. Engelke and C. C. Glüer, "Quality and performance measures in bone densitometry: part 1: errors and diagnosis," *Osteoporos. Int.*, vol. 17, no. 9, pp. 1283–1292, 2006.
- [93] E. M. Dennison, K. A. Jameson, M. H. Edwards, H. J. Denison, A. Aihie Sayer, and C. Cooper, "Peripheral quantitative computed tomography measures are associated with adult fracture risk: The Hertfordshire Cohort Study," *Bone*, vol. 64, pp. 13–17, 2014.
- [94] J. E. Adams, "Quantitative computed tomography," *Eur. J. Radiol.*, vol. 71, no. 3, pp. 415–424, 2009.
- [95] P. Augat, T. Fuerst, and H. K. Genant, "Quantitative bone mineral assessment at the forearm: A review," *Osteoporos. Int.*, vol. 8, no. 4, pp. 299–310, 1998.
- [96] STRATEC, *XCT 2000 Bedienungsanleitung Softwareversion 6.0.* .

- [97] E.-M. Lochmüller, R. Müller, V. Kuhn, C. a Lill, and F. Eckstein, "Can novel clinical densitometric techniques replace or improve DXA in predicting bone strength in osteoporosis at the hip and other skeletal sites?," *J. Bone Miner. Res.*, vol. 18, no. 5, pp. 906–912, 2003.
- [98] H. L. Taylor, D. R. J. Jacobs, B. Schucker, J. Knudsen, A. S. Leon, and G. Debacker, "A questionnaire for the assessment of leisure time physical activities.," *J. Chronic Dis.*, vol. 31, no. 12, pp. 741–755, 1978.
- [99] M. Cesari *et al.*, "Skeletal muscle and mortality results from the InCHIANTI study," *Journals Gerontol. - Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.*, vol. 64, no. 3, pp. 377–384, 2009.
- [100] M. Ito, M. Ohki, K. Hayashi, M. Yamada, M. Uetani, and T. Nakamura, "Relationship of spinal fracture to bone density, textural, and anthropometric parameters," *Calcif. Tissue Int.*, vol. 60, no. 3, pp. 240–243, 1997.
- [101] K. Crockett *et al.*, "Bone strength and muscle properties in postmenopausal women with and without a recent distal radius fracture," *Osteoporos. Int.*, vol. 26, no. 10, pp. 2461–2469, 2015.
- [102] M. Ito, K. Tsurusaki, and K. Hayashi, "Peripheral QCT for the Diagnosis of Osteoporosis," *Osteoporos. Int. a J. Establ. as result Coop. between Eur. Found. Osteoporos. Natl. Osteoporos. Found. USA a J. Establ. as result Coop. between Eur. Foundatio*, vol. 7, pp. 1–7, 1997.
- [103] O. Groll, E. M. Lochmüller, M. Bachmeier, J. Willnecker, and F. Eckstein, "Precision and intersite correlation of bone densitometry at the radius, tibia and femur with peripheral quantitative CT," *Skeletal Radiol.*, vol. 28, no. 12, pp. 696–702, 1999.
- [104] S. Butz, C. Wüster, C. Scheidt-Nave, M. Götz, and R. Ziegler, "Forearm BMD as measured by peripheral quantitative computed tomography (pQCT) in a German reference population," *Osteoporos. Int.*, vol. 4, no. 4, pp. 179–184, 1994.
- [105] P. Schneider *et al.*, "Multicenter German reference data base for peripheral quantitative computer tomography.," *Technol. Health Care*, vol. 3, no. 2, pp. 69–73, Oct. 1995.
- [106] P. Augat *et al.*, "Assessment of bone mineral at appendicular sites in females with fractures of the proximal femur," *Bone*, vol. 22, no. 4, pp. 395–402, 1998.
- [107] H. Haapasalo, S. Kontulainen, H. Sievänen, P. Kannus, M. Järvinen, and I. Vuori, "Exercise-induced bone gain is due to enlargement in bone size without a change in volumetric bone density: A peripheral quantitative computed tomography study of the upper arms of male tennis players," *Bone*, vol. 27, no. 3, pp. 351–357, 2000.
- [108] P. Schneider, C. Reiners, G. R. Cointry, R. F. Capozza, and J. L. Ferretti, "Bone quality parameters of the distal radius as assessed by pQCT in normal and fractured women," *Osteoporos. Int.*, vol. 12, no. 8, pp. 639–646, 2001.
- [109] V. D. Sherk, M. G. Bemben, I. J. Palmer, and D. A. Bemben, "Effects of filtering methods on muscle and fat cross-sectional area measurement by pQCT: A technical note," *Physiol. Meas.*, vol. 32, no. 12, 2011.
- [110] A. K. O. Wong *et al.*, "Improving reliability of pQCT-derived muscle area and density measures using a watershed algorithm for muscle and fat segmentation," *J. Clin. Densitom.*, vol. 18, no. 1, pp. 93–101, 2015.
- [111] A. W. Frank-Wilson, J. D. Johnston, W. P. Olszynski, and S. A. Kontulainen, "Measurement of muscle and fat in postmenopausal women: Precision of previously reported pQCT imaging methods," *Bone*, vol. 75, pp. 49–54, 2015.
- [112] L. P. Fried *et al.*, "Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype," *J. Gerontol. Med. Sci. Am.*, vol. 56, no. 3, pp. 146–156, 2001.
- [113] C. A. Formica, J. W. Nieves, F. Cosman, P. Garrett, and R. Lindsay, "Comparative assessment of bone mineral measurements using dual X-ray absorptiometry and peripheral quantitative computed tomography," *Osteoporos. Int.*, vol. 8, no. 5, pp. 460–467, 1998.

- [114] J. A. Clowes, R. Eastell, and N. F. A. Peel, "The discriminative ability of peripheral and axial bone measurements to identify proximal femoral, vertebral, distal forearm and proximal humeral fractures: A case control study," *Osteoporos. Int.*, vol. 16, no. 12, pp. 1794–1802, 2005.
- [115] H. Kröger *et al.*, "Bone density reduction in various measurement sites in men and women with osteoporotic fractures of spine and hip: The European quantitation of osteoporosis study," *Calcif. Tissue Int.*, vol. 64, no. 3, pp. 191–199, 1999.
- [116] Y. Sheu *et al.*, "Bone strength measured by peripheral quantitative computed tomography and the risk of nonvertebral fractures: The osteoporotic fractures in men (MrOS) study," *J. Bone Miner. Res.*, vol. 26, no. 1, pp. 63–71, 2011.
- [117] G. Holzer, G. von Skrbensky, L. A. Holzer, and W. Pichl, "Hip Fractures and the Contribution of Cortical Versus Trabecular Bone to Femoral Neck Strength," *J. Bone Miner. Res.*, vol. 24, no. 3, pp. 468–474, 2009.
- [118] National Osteoporosis Guideline Group, "Guideline for the diagnosis and management of osteoporosis. Executive summary," no. November, 2014.
- [119] Bayerische Landesärztekammer, "Liste der Rechtfertigenden Indikationen für die Osteodensitometrie." [Online]. Available: [http://www.black.de/docs/aerztliche_stellen/Osteodensitometrie/Anforderungsunterlagen/Rechtfertigenden Indikationen.pdf](http://www.black.de/docs/aerztliche_stellen/Osteodensitometrie/Anforderungsunterlagen/Rechtfertigenden%20Indikationen.pdf). [Accessed: 09-Mar-2018].

Danksagung

Meinen herzlichen Dank möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Michael Drey sowie Herrn Prof. Dr. med. Ralf Schmidmaier für die hervorragende Betreuung meiner Doktorarbeit aussprechen.

Sophie Petermeise und Stefanie Weiß danke ich für die Einarbeitung in das Projekt und die Unterstützung bei der Datenerhebung.

Frau Dr. med. Uta Ferrari sowie Frau Marietta Rottenkolber gilt mein Dank für die Unterstützung bei der inhaltlichen Einordnung bzw. der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Herrn Dr. med. Holger Schneider, Frau Stefanie Zopp, Frau Gabriele Büschges, Herrn Dr. med. Sylvere Störmann, Frau Dr. med. Andrea Osswald-Kopp sowie den Kolleginnen aus der Diabetesambulanz der medizinischen Klinik und Poliklinik IV danke ich für die Unterstützung bei der Rekrutierung von Studienpatienten.

Meiner Familie und meinem Partner danke ich besonders. Ohne ihre Unterstützung und ihren Beistand wäre mir diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

" Untersuchung der Knochendichte und Muskelfläche mittels pQCT am distalen Radius bei geriatrischen Patienten"

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Kaufbeuren, den 24.05.2021

Michaela Henkel
(Unterschrift)